



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
Escola Nacional de Saúde Pública

Adesão à Terapêutica Oral em Oncologia

X Curso de Mestrado em Gestão da Saúde

2014/16

Sónia Maria Gaspar Caixeirinho Gomes

Lisboa, Julho 2016



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Escola Nacional de Saúde Pública

Adesão à Terapêutica Oral em Oncologia

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Gestão da Saúde realizado sob orientação científica da Professora Doutora Cláudia Furtado

Lisboa, Julho 2016

“You never change things by fighting the existing reality. To change something, build a new model that makes the existing model obsolete.”

Buckminster Fuller

AGRADECIMENTOS

São muitos aqueles a quem tenho de agradecer:

À Prof^a Dr^a Cláudia Furtado, que orientou este percurso sempre com a exigência e rigor que a caracterizam.

À Prof^a Dr^a Isabel Andrade, pela preciosa ajuda na construção das referências bibliográficas.

Ao Hospital Beatriz Ângelo, em particular à Comissão Executiva, na pessoa da Sr.^a Enf.^a Teresa Simões; à Comissão de Investigação Clínica, na pessoa da Sr.^a Enf.^a Luisa Caldas; aos Serviços Farmacêuticos, na pessoa da Dr.^a Cláudia Santos; ao Hospital de Dia Médico, na pessoa do Dr. José Alberto Teixeira, pelas rápidas respostas, disponibilização de informação, crítica científica e incentivo.

Aos meus colegas Pedro Carrapato, Fernando Sousa, Rosa Pereira, Ana Matilde e todos os enfermeiros e auxiliares de ação médica do Hospital de Dia Médico pelo entusiasmo, força, ajuda concreta em diversas situações e dificuldades deste percurso.

A todos os meus amigos que acreditaram neste projeto, que me apoiaram nos momentos mais difíceis e que são fonte de inspiração e aprendizagem constante.

A minha mãe, aos meus filhos Mariana e Francisco e ao meu marido Paulo a quem subtraí muitas horas de convívio e dedicação mas que sempre com a sua paciência, compreensão e amor incondicional souberam dar-me força, incentivo e abrigo.

Ao meu pai José que já não está presente fisicamente e de quem tantas saudades tenho, que deve estar muito orgulhoso deste caminho que fiz.

Resumo

Introdução: As doenças oncológicas são uma das principais causas de morte nos países considerados desenvolvidos. Se anteriormente o tratamento da doença oncológica era centrado na administração de fármacos de administração endovenosa, atualmente 20% a 25% dos fármacos administrados são de formulação oral. Tal alteração fez surgir a problemática de não adesão à terapêutica, com um impacto considerável na eficácia do tratamento, e consequentemente no tempo de sobrevivência à doença. Pela pertinência do tema, várias pesquisas internacionais procuram conhecer os fatores associados aos comportamentos de adesão/não adesão à terapêutica oral. Contudo, não foram encontrados estudos sobre a não adesão à terapêutica oral oncológica em Portugal. Pelo referido, o presente estudo tem como objetivo identificar fatores relacionados com o doente/terapêutica, associados a comportamentos de não adesão.

Metodologia: Estudo retrospectivo desenvolvido com base nos dados de registo de dispensa de medicamentos nos serviços farmacêuticos do Hospital Beatriz Ângelo. Foram analisados os dados constantes na base de dados da farmácia hospitalar de dispensa de agentes orais para o tratamento do cancro dos anos de 2012 a 2015. Para calcular o índice de adesão à terapêutica utilizou-se o índice de posse de medicação. Cálculo que resulta da proporção de tempo que um doente possui a medicação para tratar uma condição específica. A análise estatística envolveu medidas de estatística descritiva e inferencial. O nível de significância foi fixado em $(\alpha) \leq 0,05$. De acordo com as variáveis utilizadas, utilizaram-se o teste estatístico de Mann-Whitney (para comparar duas amostras) e o teste estatístico de Kruskal-Wallis (para comparar três ou mais amostras).

Resultados: A média de adesão no total dos anos foi superior a 80%, embora no ano de 2015 a média tenha baixado para 79%. Considerando o cálculo do índice de posse de medicação como método de avaliação (MPR), pode considerar-se que a população do estudo é aderente à terapêutica oral oncológica prescrita, com exceção ao ano de 2015 em que o MPR é inferior a 80%.

Conclusão: Concluiu-se que a população do estudo é aderente à terapêutica oral em oncologia, ainda que o valor de 2015 identifique uma diminuição da taxa de adesão. Investigações futuras poderiam procurar relações entre os valores das taxas de adesão e as características socioeconómicas dos doentes, o grau de instrução, a existência de outras comorbilidades do grupo de doentes estudados. A análise do impacto das taxas de adesão nos resultados em saúde e do consumo de recursos em saúde também se sugere como investigação futura.

Palavras-chave: Adesão, oncologia, comportamento, formulação oral, terapêutica.

Abstract

Introduction: Oncological diseases are one of the main causes of death in developed countries. If previously the treatment for oncological diseases was focused on administering iv medicines, nowadays 20% to 25% of the prescribed drugs are oral formulations. Such change in practice brought up the question of non-medication compliance, with a huge impact on treatment efficacy and, as a result, on overall survival. Due to the subject relevance, many of the international research try to understand what are the factors linked to the compliance or non-compliance behaviors to oral medication. In Portugal, however, no research was found in non-compliance to oncologic oral medication. As a result, the main objective of the present study is to identify factors related to patient/medication, combined with non-compliance behaviors.

Methods: Retrospective study based on the medicines dispensing records at the pharmacy of Hospital Beatriz Ângelo. For this purpose, it was taken in considered the data available at pharmacy hospital database regarding the dispensing of oral agents for cancer treatment between 2012 and 2015. The medication possession ratio was used to calculate the therapeutic compliance rate. The calculation is based on proportion of time that a patient owns the drugs required to treat a specific condition. The statistical analysis was performed using descriptive and inferential statistics measures. The significance level was fixed at $(\alpha) \leq 0.05$. Depending on considered variables, the Mann-Whitney U-test (between a pair of observations) or Kruskal-Wallis analysis (for multiple observations) were used.

Results: The average compliance in these 4 years was above 80%, however 2015 showed that the average dropped to 79%. Taking into consideration the proportion of time a patient owns the drugs required to treat a specific condition index (MPR) as the evaluation method, it may be considered that the observed population is compliant to prescribed oral medication for oncological conditions, but in 2015 where MPR showed to be below 80%.

Conclusion: In conclusion, the observed population is compliant to oral medication, as far as oncological conditions are concerned, despite in the year 2015 had shown a

decrease in the compliance rate. Future investigations could possibly look into the relations of the compliance rate figures and the patients' demographics characteristics, such as social-economics status, education level and other pre existing co-morbidities in the observed population. The impact of the compliance rate on health outcomes analysis and the resources consumption in the health services analysis are also suggested as future investigations subjects.

Keywords: Compliance, oncology, behavior, oral formulation, therapeutics.

ÍNDICE

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	3
2.1 – CONCEITO DE ADESÃO À TERAPÊUTICA.....	3
2.2 – IMPORTÂNCIA DA ADESÃO À TERAPÊUTICA.....	5
2.3 – MEDIÇÃO DA NÃO ADESÃO	6
2.3.1 – Métodos diretos	6
2.3.2 – Métodos indiretos	6
2.4 – REVISÃO DA LITERATURA SOBRE ADESÃO À TERAPÊUTICA ORAL EM ONCOLOGIA.....	8
2.4.1 – Importância da adesão em oncologia	8
2.4.2 – Taxas de adesão à terapêutica oral em oncologia	11
2.4.2.1 – Fatores que influenciam a adesão à terapêutica	15
2.4.2.2 - Fatores relacionados com o doente.....	18
2.4.2.3 - Fatores relacionados com a condição.....	21
2.4.2.4 - Fatores relacionados com a terapêutica	21
2.4.2.5 - Fatores relacionados com o sistema de prestação de cuidados	22
3 – OBJETIVOS.....	24
3.1 – OBJETIVO GERAL.....	24
3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4 - METODOLOGIA	25
4.1 – CARATERIZAÇÃO DO LOCAL.....	25
4.2 – FONTES DE DADOS.....	25
4.2.1 - Instrumento de recolha de dados	26
4.3 - DEFINIÇÃO DA AMOSTRA.....	26
4.4 – MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO.....	26

4.5 – MÉTODO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA DE DADOS	27
4.6 – ÉTICA NA INVESTIGAÇÃO	28
5 - APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS.....	29
5.1 - CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA	29
5.1.1 - Caraterísticas sociodemográficas.....	29
5.1.1.1 Caraterísticas sociodemográficas da amostra no total dos anos	29
5.1.1.2 Caraterísticas sociodemográficas da amostra em 2012	30
5.1.1.3 Caraterísticas sociodemográficas da amostra em 2013.....	30
5.1.1.4 Caraterísticas sociodemográficas da amostra em 2014	31
5.1.1.5 Caraterísticas sociodemográficas da amostra em 2015	32
5.1.2 – Caraterísticas da doença e da terapêutica no total dos anos	32
5.1.2.1 – Características da doença e da terapêutica em 2012.....	34
5.1.2.2 – Características da doença e da terapêutica em 2013.....	35
5.1.2.3 – Características da doença e da terapêutica em 2014.....	35
5.1.2.4 – Características da doença e da terapêutica em 2015.....	36
5.2 – AVALIAÇÃO DA ADESÃO TERAPÊUTICA NO TOTAL DOS ANOS.....	37
5.2.1 – Avaliação da adesão terapêutica em 2012	38
5.2.2 – Avaliação da adesão terapêutica em 2013	38
5.2.3 – Avaliação da adesão terapêutica em 2014	38
5.2.4 – Avaliação da adesão terapêutica em 2015	39
5.2.5 – Avaliação da adesão terapêutica com comparação por anos	39
5.3 – FATORES EXPLICATIVOS DA ADESÃO	40
5.4 – APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS DO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO UTILIZANDO O MPR COM VALOR FIXO.....	43
6 – DISCUSSÃO.....	45
6.1 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	45

6.1.1 - Taxa de adesão.....	45
6.1.2 - Fatores associados a comportamentos de adesão	47
6.1.3 - Fatores relacionados com o doente.....	47
6.1.4 - Fatores relacionados com a doença e medicamento.....	49
6.2 – DISCUSSÃO METODOLÓGICA.....	51
7 – IMPLICAÇÕES DO ESTUDO PARA AS PRÁTICAS DE SAÚDE	53
7. 1 - ESTRATÉGIAS PARA PROMOVER A ADESAO	54
8 - CONCLUSÕES	56
9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
ANEXOS	66

Lista de abreviaturas

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

OMS – Organização Mundial de Saúde

ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research

MEMS – Micro electro mechanical systems

LMC – Leucemia mielóide crónica

MPR – Medication Possession Ratio

HER – Human epidermal growth factor receptor

HBA – Hospital Beatriz Ângelo

VMPR – Variable medication possession ratio

FMPR – Fixed medication possession ratio

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

1 – INTRODUÇÃO

As doenças oncológicas constituem a principal causa de morte nos países considerados economicamente desenvolvidos e surgem em segundo lugar nos países em desenvolvimento (Theofilou e Panagiotaki, 2012).

O tratamento das doenças oncológicas tem sido alvo de intensa investigação (Banna *et al.* 2010). Em resultado, têm sido desenvolvidas terapêuticas cada vez mais efetivas destinadas à remissão ou aumento do tempo de sobrevivência dos doentes oncológicos, com implicações positivas no tempo de sobrevivência global e na sua qualidade de vida.

Durante décadas a abordagem terapêutica deste tipo de doenças centrou-se na administração de fármacos administrados por via endovenosa. Contudo, nos últimos 10 anos o investimento no desenvolvimento e introdução de fármacos de administração oral aumentou substancialmente. Atualmente aproximadamente 20% a 25% de todos os fármacos em desenvolvimento para o cancro são de administração oral (Wood, 2012).

A mudança de paradigma de terapêutica essencialmente de administração endovenosa administrada em meio hospitalar para uma terapêutica de administração oral, efetuada em regime de ambulatório, sob a responsabilidade do doente, coloca o enfoque nas questões da adesão à terapêutica em oncologia.

Embora a problemática da adesão à terapêutica seja transversal a todas as patologias, a não adesão assume especial relevância na área oncológica, pois tem um impacto na eficácia do tratamento e consequentemente no tempo de sobrevivência à doença.

Embora seja uma mudança de paradigma relativamente recente, a avaliação da não adesão e a identificação de fatores associados a este comportamento já foram alvo de alguns estudos no contexto internacional (Barillet *et al.* 2015). No entanto, de acordo com a revisão da literatura efetuada

não se identificaram análises à não adesão à terapêutica oral oncológica em Portugal.

De acordo com os dados recolhidos disponíveis para o contexto português os tumores malignos constituem em Portugal a segunda causa de morte (Pordata, 2016). Segundo o INFARMED a despesa em medicamentos nos hospitais do SNS foi em 2015 de 1.034 M€, mais 7.8% dos que no ano anterior. Ainda em 2015 a despesa do ambulatório hospitalar (consulta externa, hospital de dia e cirurgia de ambulatório) foi de 809 M€ (78.2% da despesa total), o que demonstra a transferência da terapêutica administrada em internamento para a terapêutica administrada em ambulatório. O consumo de antineoplásicos (citotóxicos, hormonas e anti-hormonas e os imunomoduladores) totalizou um valor de 237 M€. Este grupo de medicamentos apresentou uma variação relativa face a 2014 de mais 13% (INFARMED, 2015).

No Serviço Nacional de Saúde (SNS) a terapêutica oncológica é cedida de modo gratuito aos utentes do SNS. No caso específico da terapêutica oral, habitualmente é cedida gratuitamente nos serviços farmacêuticos hospitalares mediante apresentação de prescrição médica.

Tendo em consideração o impacto da não adesão nos resultados em saúde e nos custos para o sistema de saúde considera-se importante aprofundar o conhecimento da não adesão à terapêutica oral oncológica em Portugal.

Por este motivo este estudo pretende contribuir para gerar conhecimento sobre a não adesão à terapêutica, incluindo a identificação de fatores relacionados com o doente ou com a terapêutica que possam estar associados a comportamentos de não adesão à terapêutica nos doentes oncológicos. Este conhecimento permitirá identificar áreas de intervenção na melhoria da adesão à terapêutica e na melhoria da gestão dos recursos do sistema de saúde.

2 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1 – CONCEITO DE ADESÃO À TERAPÊUTICA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a adesão é o comportamento do doente em relação à toma de uma medicação, seguir uma dieta ou adoção de mudanças no estilo de vida de acordo com a recomendação de um profissional de saúde (Sabaté, 2003).

De acordo com o Medication Compliance and Persistence Work Group da International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) a definição de adesão apresenta duas dimensões: primeiro, como o grau de extensão e conformidade às recomendações acerca do tratamento do dia-a-dia pelo prestador com cumprimento pelo tempo, dosagem e frequência e segundo, a persistência definida como a duração de tempo entre o início da terapia e a sua descontinuação. Esta definição sugere uma aliança entre os prestadores de cuidados e os doentes, com um papel ativo no tratamento e no processo de tomada de decisão (Burrell, *et al.*, 2005; Cramer, *et al.*, 2008).

Na literatura sobre adesão, os termos adesão e *compliance* são por vezes utilizados em simultâneo, contudo não têm o mesmo significado. O termo *compliance* implica da parte do doente uma atitude passiva em relação à indicação do profissional de saúde. O doente cumpre a indicação sem participar ativamente da decisão sobre os comportamentos a serem seguidos.

Já o termo adesão assume que doente e profissional de saúde estão numa relação de igualdade e de parceria, em que as indicações sugeridas pelo profissional de saúde são resultado de um acordo com o doente, de um entendimento prévio em relação ao que é sugerido.

A adesão implica que o doente e o médico colaboram para melhorar a saúde do doente através da integração entre a opinião médica, o estilo de vida do doente, os seus valores e preferências.

Estão descritos vários tipos de não adesão. A não adesão primária que significa que o doente não adquire os medicamentos prescritos e não inicia o tratamento.

Um segundo tipo de não adesão designada de não persistência, ocorre quando um doente decide interromper a medicação sem ser aconselhado por um profissional de saúde. Por último, existe um outro tipo de não adesão em que o doente não toma os medicamentos conforme a prescrição e isto pode relacionar-se com a falha de várias doses, toma dos medicamentos num horário errado, toma dos medicamentos na dose incorreta ou até a toma de quantidades superiores às prescritas (Jimmy e Jose, 2011).

Já o termo persistência refere-se ao período de tempo em que os doentes fazem a terapêutica prescrita, ou seja, o intervalo de tempo entre o início da terapêutica e a sua descontinuação (Cramer *et al.*, 2008).

Enquanto a adesão é avaliada como uma percentagem das doses prescritas que são tomadas durante um período de tempo definido, a persistência é medida em termos de tempo.

De acordo com a literatura (Sabaté, 2003), os comportamentos de não adesão são complexos e podem derivar de múltiplos fatores, os quais podem estar relacionados com o doente, como o estado emocional, a literacia em saúde e os aspetos económicos, ou com as equipas de prestação de cuidados, como a existência de uma comunicação clara sobre a doença e o tratamento.

A adesão pode também ser influenciada pelas características da doença, como a sua cronicidade e os sintomas, com a terapêutica, como a complexidade dos regimes prescritos, a polimedicação e a gestão dos efeitos secundários. Em alguns casos a aparência, o sabor e o tamanho dos medicamentos podem também influenciar a adesão.

A OMS agrupou estes fatores em cinco categorias: características socioeconómicas, fatores relacionados com a terapêutica, fatores relacionados com o doente, fatores relacionados com a condição e fatores relacionados com os cuidados de saúde/sistema (Sabaté, 2003).

A medição da não adesão e a identificação dos fatores que influenciam este comportamento são essenciais à definição de estratégias de melhoria da adesão à terapêutica.

2.2 – IMPORTÂNCIA DA ADESÃO À TERAPÊUTICA

A não adesão à terapêutica é reconhecida como um problema de saúde pública que impõe custos consideráveis nos sistemas de saúde.

Existe evidência que confirma que baixas taxas de adesão à terapêutica estão associadas com piores resultados terapêuticos, progressão da doença, aumento dos custos de saúde diretos, aumento das hospitalizações, aumento das visitas aos departamentos de urgência, entre outros fatores (Iuga e Mcguire, 2014).

A adesão aos regimes terapêuticos adotados tem um impacto significativo na sobrevivência global dos doentes, nos custos para os sistemas de saúde e para a sociedade em geral e em sequência nos resultados globais em saúde das populações.

A não adesão pode também ter consequências ao nível da produtividade, do absentismo, com diminuição da capacidade dos empregadores e da sociedade em geral.

O aumento da pressão financeira nos sistemas de saúde resultante do impacto negativo da não adesão pode ser transferida para os doentes através do aumento dos copagamentos o que pode potenciar ainda mais a não adesão.

Por outro lado, os objetivos terapêuticos e clínicos definidos para cada doente dependem de uma adequada adesão ao regime instituído, que resultou de um trabalho de parceria entre o doente e a equipa de prestação de cuidados. As dificuldades que podem surgir na adesão a um regime terapêutico e consequentemente nos resultados em saúde esperados podem também colocar em causa a relação de confiança estabelecida entre médico e doente.

Por este motivo, torna-se importante ao nível da gestão do sistema de saúde conhecer a realidade sobre a adesão aos regimes terapêuticos no sentido de adequar estratégias concertadas que visem a sua melhoria.

2.3 – MEDIÇÃO DA NÃO ADESÃO

Quando se pretende avaliar a adesão é necessário clarificar que dimensões da adesão vão ser avaliadas. Nesse sentido deve ser definido o esquema de administração (quantidades e intervalos de administração), a duração do tratamento (número de dias, semanas, meses ou anos) e em algumas situações as condições de administração (se são tomados com ou sem alimentos).

A investigação não indica um consenso sobre o melhor método para avaliar a adesão e a persistência à terapêutica, pelo que o método deve por isso ser adequado aos objetivos e recursos existentes.

Os métodos de medição da adesão são habitualmente classificados em métodos diretos e indiretos.

2.3.1 – Métodos diretos

Os métodos diretos incluem a observação direta e as análises ao sangue e à urina para determinar os níveis séricos dos fármacos. Apesar de serem métodos objetivos requerem recursos com custos elevados. Por este motivo são mais comuns em projetos de investigação ou na monitorização de medicamentos específicos. É de salientar que estes métodos podem não estar disponíveis para todos os tipos de fármacos e devem ainda ter em consideração o metabolismo individual dos doentes.

Embora constituam medidas objetivas da adesão não permitem, por exemplo, a identificação das doses falhadas ou das doses tomadas em excesso (Ruddy e Mayer e Partridge, 2009).

2.3.2 – Métodos indiretos

Nos métodos indiretos destaca-se o sistema de monitorização microeletrónica (MEMS), o qual efetua um registo sempre que o frasco de medicamentos é aberto. Quando comparado com outros instrumentos de medição dá informação precisa sobre os horários de administração (Ruddy e

Mayer e Partridge, 2009). No entanto, este método não controla o facto de o doente poder não tomar o comprimido apesar do registo da abertura da caixa.

Outro método indireto de medição da adesão são os registos de prescrição e de dispensa de medicamentos nas farmácias. A utilização de bases de dados de registos da farmácia permite calcular taxas de adesão de forma objetiva para amostras de grandes dimensões e durante um longo período de tempo. No entanto, a medição da adesão pelos registos da farmácia requer que a informação sobre as dispensas esteja integrada num único sistema de informação. A utilização dos registos da farmácia também minimiza o efeito *Hawthorne*, que se traduz por o doente ser aderente durante o período que sabe que está a ser monitorizado e deixar de ser quando sabe que já não está a ser observado, (Spoelstra e Given, 2011).

Contudo, há que referir que os registos da farmácia transmitem informação apenas sobre a data de dispensa e não sobre a administração dos medicamentos. Deste modo podem em determinados casos sobrevalorizar a adesão, quando os doentes falham uma dose ou tomam em excesso e ainda assim recolhem a terapêutica no tempo correto (Gebbia *et al.*, 2012).

Outros métodos indiretos incluem o auto reporte, questionários aos doentes, contagem de comprimidos, estatísticas de prescrições e diários dos doentes (Gebbia *et al.*, 2012).

Com base nos dados recolhidos, a adesão pode ser medida através de uma variável dicotómica (aderente ou não aderente) ou de uma variável contínua que reflete a persistência no tratamento e que consiste no número de dias entre o início e a descontinuação do tratamento. Um doente é aderente se toma a medicação enquanto ela está prescrita, podendo ser estabelecido um valor (*cut-off*) a partir do qual se considera que o doente é não aderente.

2.4 – REVISÃO DA LITERATURA SOBRE ADESÃO À TERAPÊUTICA ORAL EM ONCOLOGIA

2.4.1 – Importância da adesão em oncologia

Existem inúmeros benefícios da terapêutica oral em oncologia face à quimioterapia endovenosa convencional. A facilidade na administração e o facto de permitir que o doente administre a terapêutica em casa parece ser uma das primeiras vantagens a apontar (Oakley e Crowe e Johnson, 2010). Outras vantagens podem ser apontadas à terapêutica oral, como a autonomia face ao tratamento, não ser necessário a introdução de um acesso venoso, conflito mínimo com a vida familiar e profissional. Para os serviços de saúde a terapêutica oral em oncologia também pode significar a diminuição no número de visitas dos doentes e a consequente diminuição dos encargos com a prestação de cuidados.

Contudo e apesar das vantagens os profissionais de saúde e os doentes devem estar atentos a algumas limitações que podem estar presentes. A redução do número de visitas ao hospital e do contacto com os profissionais de saúde pode conduzir a dificuldades na gestão do tratamento. Esta situação pode ser problemática principalmente na gestão dos efeitos secundários (Kissane *et al.*, 2012). De facto, este tipo de terapêutica requer maior responsabilidade do doente quando comparado com a terapêutica endovenosa cuja administração depende em exclusivo dos profissionais de saúde (Schott *et al.*, 2011).

Por outro lado, os doentes podem continuar a manifestar preocupação com a eficácia dos fármacos orais quando comparados com os agentes administrados por via endovenosa. Para minimizar os possíveis efeitos sobre a adesão deste tipo de crenças deve ser feito um investimento por parte dos profissionais de saúde na disponibilização de adequada informação sobre a forma de atuação deste tipo de fármacos (Dulmen *et al.*, 2007).

Torna-se importante referir que o medo de ocorrerem efeitos secundários pode levar a uma diminuição das dosagens administradas novamente por iniciativa própria (Bedell, 2003).

Como se observa, a utilização de terapêuticas orais em oncologia coloca importantes desafios que incluem a variabilidade na absorção, a adesão dos doentes, a gestão dos efeitos secundários e os custos.

A adesão à terapêutica tem sido reconhecida como uma questão chave para os resultados em saúde e têm sido feitos esforços para melhorar a adesão dos doentes pela indústria farmacêutica, especialistas e órgãos governamentais. A adesão inadequada reduz a eficácia do tratamento e isto pode conduzir a complicações, deterioração da saúde e finalmente a morte. Isto representa um encargo significativo não só para os doentes, mas também para a equipa de saúde, sistema de saúde e sociedade. Estes custos são tanto pessoais como sociais, levando a complicações, hospitalização e absentismo (Barbosa *et al.*, 2012).

A literatura refere que os doentes com cancro apresentam maiores taxas de adesão quando comparados com outros doentes com doenças crónicas. Uma possível explicação para isto pode ser o facto de estes doentes terem uma melhor compreensão dos riscos associados de não tomarem corretamente os medicamentos (Ayres *et al.*, 2014).

A adesão aos agentes orais é particularmente importante por duas razões: eficácia do tratamento e toxicidade, os quais estão completamente dependentes da utilização por parte dos doentes ao contrário do que acontece com os agentes endovenosos.

Uma fraca adesão pode ter impacto na eficácia do tratamento como consequência da redução da intensidade da dose. Esta evidência surge, por exemplo, do esquema de quimioterapia adjuvante da leucemia mieloide crónica (LMC) que utilizava agentes orais e endovenosos. Os doentes que recebiam mais de 85% da dose correta obtiveram maior taxa global de sobrevida livre de doença quando comparados com os que recebiam menos de 85% da dose. A mesma observação foi vista em relação ao aumento do risco de morte para os doentes de cancro da mama que recebiam menos de 70% da dose prescrita de tamoxifeno (Banna, *et al.*, 2010).

O estudo de Barron *et al.*, 2007 identificou que uma duração inferior 5 anos de terapêutica adjuvante com tamoxifeno está associada a piores resultados em saúde nos doentes com cancro da mama.

No estudo de Wu *et al.*, 2010 foi estudada a associação entre a adesão ao imatinib, os custos diretos em saúde e o consumo de recursos em doentes com leucemia mieloide crónica, com idade inferior a 65 anos. A adesão foi definida calculando o Índice de Posse de Medicação (MPR) tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 85%. Como principais resultados destaca-se um valor de adesão de 59.1%; doentes com MPR inferior a 85% tiveram mais internamentos e custos diretos em saúde mais elevados.

No estudo de Yood *et al.*, 2012 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com leucemia mieloide crónica sob dasatanib e linotinib e a sua relação com os resultados em saúde. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 85%. Foi obtida uma fraca adesão à terapêutica. Como principais resultados destaca-se a existência de associação entre a adesão à terapêutica e os resultados obtidos.

No estudo de Darkow *et al.*, 2007 o valor de MPR encontrado é inversamente associado aos custos em saúde e aos custos médicos.

Face à importância da adesão à terapêutica nos resultados em saúde, considerou-se importante efetuar uma revisão da literatura sobre adesão à terapêutica oral em oncologia, cuja tabela se apresenta em anexo (anexo II). Esta revisão pretende identificar e discutir o método usado para medir a adesão, as taxas, os fatores que a condicionam, os diagnósticos e os fármacos envolvidos.

Na revisão da literatura foram analisados artigos, publicados em inglês, recolhidos nas bases de dados Francis, Pubmed, PsycInfo, Medline e Embase, publicados entre 2003-2015 e realizados em diversos países. Esta revisão considerou 19 artigos em que as fontes de dados foram as bases de registos clínicos e os registos das farmácias de dispensa de terapêutica oral.

Em relação à localização dos tumores, 7 artigos referem-se a tumores hematológicos (leucemias), 10 artigos referem-se à neoplasia da mama, 1 artigo refere-se à neoplasia da próstata e 1 artigo que estudou vários tipos de neoplasias.

Relativamente ao tipo de fármaco estudado os artigos que estudaram a neoplasia da mama utilizaram terapia hormonal (tamoxifeno e inibidores da aromatase) enquanto os outros utilizaram quimioterapia oral.

No que diz respeito ao método para avaliar a adesão estes estudos calcularam o índice de posse de medicação. Nos estudos o período de tempo considerado para medir a adesão variou de 170 dias a 5 anos.

2.4.2 – Taxas de adesão à terapêutica oral em oncologia

Nas doenças crónicas e na oncologia em particular as questões relacionadas com a adesão à terapêutica são multifacetadas. A oncologia moderna deve abordar este assunto no sentido de identificar os problemas, encontrar as soluções e definir as estratégias numa perspetiva de melhoria contínua.

A literatura refere que as taxas de adesão à terapêutica oral em oncologia variam entre 20-100%, dependendo das características dos doentes, do fármaco envolvido, da definição da adesão e do método utilizado para a sua medição (Foulon e Schoffski e Wolter, 2011).

Nas doenças oncológicas a adesão tem sido mais estudada em doentes com cancro da mama com terapia hormonal adjuvante como o tamoxifeno, onde se encontram taxas de adesão que oscilam entre os 50-98% e em doentes com LMC tratados com imatinib sendo que nestes a falta de adesão está associada à falta de resposta da doença (Marin *et al.*, 2010).

Também em doentes tratados com capecitabina foi observada uma taxa de adesão de 75%, sendo que a não adesão foi fortemente relacionada com a presença de efeitos secundários (Bhattacharya *et al.*, 2012).

No estudo de Darkow *et al.*, 2007 cerca de 20% dos doentes receberam apenas metade da terapêutica com imatinib. Também Decker *et al.*, 2009

encontraram aproximadamente 25% dos doentes com sub-adesão ao seu regime oral de quimioterapia com capecitabina e lapatinib.

O estudo de Partridge *et al.*, 2003 pretendeu estimar a adesão e os fatores que condicionam a não adesão em mulheres sob tamoxifeno como terapêutica adjuvante do cancro da mama. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 80%. Como principais resultados destaca-se que 23% das doentes falharam a toma da terapêutica em mais de um quinto dos dias estudados, embora em média tivessem prescrições para 87% do primeiro ano de tratamento. Após 4 anos de terapêutica as taxas de adesão decresceram para 0%.

No estudo de Barron *et al.*, 2007 o objetivo principal foi avaliar taxas de não adesão à terapêutica com tamoxifeno em mulheres de idade superior a 35 anos. A adesão foi definida através do cálculo das doentes que não tiveram interrupção de terapêutica por um período inferior ou igual a 180 dias. Como principais resultados destacam-se a taxa de 22.1% de não persistência e ao fim de 3,5 anos de terapêutica a taxa cumulativa de não persistência aumentou para 32.5%.

O estudo de Partridge *et al.*, 2008 estimou a adesão à terapêutica com anastrozol em mulheres com cancro da mama em estadio inicial. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 80%. Como principais resultados destaca-se que a adesão média no primeiro ano variou entre 82%-88%. Em doentes com terapêutica disponível ao longo de 3 anos, a adesão média decresceu em cada ano, variando de 78%-86% no primeiro ano e 62%-79% no terceiro ano.

No estudo de Owusu *et al.*, 2008 foram seguidas mulheres com idade superior a 65 anos, com o diagnóstico de cancro da mama, sob terapêutica com tamoxifeno durante 5 anos. A adesão foi definida através do cálculo das doentes que não tiveram interrupção de terapêutica por um período inferior ou igual a 60 dias.

No estudo de Guth *et al.*, 2008 foram estudadas mulheres pós-menopausa, com cancro da mama, sob terapêutica com tamoxifeno e inibidores da aromatase. O método usado para avaliação da adesão não se

encontra especificado na publicação. Como principais resultados destaca-se que a taxa de adesão à terapêutica foi de 89.2%.

No estudo de Hershman *et al.*, 2010 foram investigadas as taxas de adesão na terapêutica com tamoxifeno e inibidores da aromatase em mulheres com cancro da mama. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 80%. O valor de MPR encontrado foi de 72%.

No estudo de Sedjo e Devine, 2011 foram investigadas as taxas de adesão aos inibidores da aromatase em mulheres com cancro da mama pós menopausa. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 80%. Como principais resultados destaca-se que 23% das doentes foram não aderentes.

No estudo de Nekhlyudov *et al.*, 2011 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com cancro da mama sob tamoxifeno e inibidores da aromatase. A adesão foi definida através do cálculo das doentes que não tiveram interrupção de terapêutica por um período inferior ou igual a 60 dias; doentes que não tiveram interrupção da terapêutica por um período inferior ou igual a 180 dias; doentes com um valor de MPR superior ou igual a 80%. O valor de adesão obtido no primeiro ano foi de 78.4%-85% tendo diminuído ao longo de 5 anos com um valor de 27%-61.7%.

No estudo de Wigertz *et al.*, 2012 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com cancro da mama sob tamoxifeno e inibidores da aromatase. A adesão foi definida através do cálculo dos doentes que não tiveram interrupção de terapêutica por um período inferior ou igual a 180 dias e com um valor de MPR superior ou igual a 80%; doentes que não tiveram interrupção da terapêutica por um período inferior ou igual a 180 dias; doentes com um valor de MPR superior ou igual a 80%. O valor de adesão variou entre 69%-80%.

No estudo de Weaver *et al.*, 2013 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com cancro da mama sob tamoxifeno e inibidores da aromatase. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 80%. O valor de adesão foi de

63% no primeiro ano tendo descido ao longo dos anos até um valor de 46% no quinto ano.

No estudo de Grundmark *et al.*, 2012 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com cancro da próstata sob bicalutamida. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 80%. O valor de adesão foi de 60%.

No estudo de Darkow *et al.*, 2007 sobre a não adesão ao imatinib nos doentes com leucemia mieloide crónica, a adesão foi definida através do cálculo das doentes que não tiveram interrupção de terapêutica por um período inferior ou igual a 30 dias. Como principais resultados destaca-se que o MPR médio foi de 77.7% com 31% dos doentes a terem uma interrupção do tratamento.

No estudo de Ganesan *et al.*, 2011 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com leucemia mieloide crónica sob imatinib. A adesão foi definida através do cálculo das doentes que não tiveram interrupção de terapêutica por um período inferior ou igual a uma semana, sendo o valor de adesão obtido de 70.4%.

No estudo de Guerin *et al.*, 2012 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com leucemia mieloide crónica sob dasatanib e linotinib. O método usado para avaliação da adesão não se encontra especificado na publicação. Foi obtida uma fraca adesão à terapêutica. Como principais resultados destaca-se que os doentes sob dasatanib foram menos aderentes quando comparados com os doentes sob nilotinib.

No estudo de De Almeida *et al.*, 2013 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com leucemia mieloide crónica em tratamento com inibidores da tirosina quinase e a sua relação com os resultados em saúde. O valor de adesão foi de um MPR médio de 89% na *baseline*, 91% a 6 meses e 90 % a 12 meses. Como principais resultados destaca-se que os doentes a participar em ensaio clínico, com melhor qualidade de vida e um *status* sócioeconómico mais elevado foram mais aderentes. Os doentes sob imatinib com melhor resposta molecular foram os mais aderentes, com um valor de MPR de 96%.

No estudo de Anderson *et al.*, 2015 foram investigadas as taxas de adesão em doentes com leucemia mieloide crónica sob imatinib, dasatanib e nilotinib. A adesão foi definida calculando o MPR tendo sido considerados aderentes doentes com MPR superior ou igual a 80%. O valor de adesão foi de um MPR médio de 95%. Como principais resultados destaca-se que os doentes sob imatinib tiveram valores mais baixos de MPR quando comparados com os doentes sob dasatanib ou nilotinib.

No estudo de Streeter *et al.*, 2011 foram investigadas as taxas de adesão a vários fármacos em vários tipos de neoplasias. A adesão foi definida através do cálculo dos doentes que não tiveram interrupção de terapêutica por um período inferior ou igual a 90 dias. A taxa de adesão obtida foi de 90%.

Outros estudos referem a presença de sobre adesão. Mayer *et al.*, 2009 encontrou uma sobre adesão de 113% na população do seu estudo que falhava uma toma de medicação e tomava o dobro no dia seguinte. Também Partridge *et al.*, 2010 reportou sobre adesão em 11% dos doentes e Spoelstra *et al.*, 2013 verificou que 20% dos doentes sob capecitabina e erlotinib eram sobre aderentes.

2.4.2.1 – Fatores que influenciam a adesão à terapêutica

Conforme já foi referido atrás existem várias categorias de fatores que podem influenciar a adesão à terapêutica oral, nomeadamente, relacionados com o doente, relacionados com a condição, relacionados com a terapêutica e relacionados com o sistema de prestação de cuidados.

No estudo de Kimura *et al.*, 2014 foram identificados nove fatores que afetam a adesão à medicação: o número de fármacos prescritos, os efeitos dos fármacos, a investigação feita sobre a medicação, a informação fornecida nas consultas com o médico e com o farmacêutico, o conhecimento sobre a doença, a confiança no médico, a confiança no farmacêutico, uma atitude positiva por parte do doente e a sua condição de saúde.

No estudo de Partridge *et al.*, 2003 os fatores encontrados para a não adesão foram: a idade inferior a 45 anos e superior a 85 anos; as doentes não

caucasianas; terem sido submetidas a mastectomia e não terem tido consulta de oncologia prévia ao início da terapêutica.

No estudo de Barron *et al.*, 2007 os fatores determinantes identificados relacionados com a não adesão foram a idade e a história de uso de antidepressivos. Os extremos de idade foram associados a taxas mais elevadas de não adesão e isto pode estar relacionado com fraco suporte social e com incapacidades cognitivas e funcionais. As razões que suportam a não persistência em mulheres mais novas são menos claras e uma das hipóteses é a maior dificuldade de adaptação ao diagnóstico e menor tolerância aos efeitos secundários da terapêutica.

No estudo de Osuwu *et al.*, 2008 o principal objetivo foi identificar os fatores que condicionam a descontinuação da terapêutica. Como principais resultados destaca-se que 49% das doentes descontinuaram a terapêutica antes do fim do período de observação. As doentes não aderentes tinham idade inferior a 75 anos e superior a 80 anos; o Índice de Comorbilidade de Charlson e as co morbilidades cardiopulmonares aumentaram durante os 3 anos após o diagnóstico; o *status* HER não foi determinante; tinham sido submetidas a cirurgia conservadora sem radioterapia.

No estudo de Guth *et al.*, 2008 as doentes seguidas em consulta por um médico generalista apresentaram maior tendência para a não adesão.

No estudo de Hershman *et al.*, 2010 como principais resultados destaca-se que os extremos de idade, doentes submetidas a cirurgia conservadora e a existência de comorbilidades foram associadas à descontinuação da terapêutica. Por outro lado, as doentes aderentes eram asiáticas, casadas, menos tempo desde o diagnóstico, submetidas a quimioterapia ou radioterapia e maior intervalo entre prescrições. Ao longo de 4,5 anos de observação 49% das doentes foram totalmente aderentes.

No estudo de Sedjo e Devine, 2011 a não adesão esteve associada a mulheres mais jovens, que tinham custos com a terapêutica, tinham sido submetidas a cirurgia conservadora e com um Index de comorbilidade de Charlson mais elevado.

No estudo de Nekhlyudov *et al.*, 2011 como principais resultados destaca-se que as mulheres com idade superior a 70 anos foram as menos aderentes.

No estudo de Wigertz *et al.*, 2012 como principais resultados destaca-se que as mulheres mais novas, com tumor de maior dimensão, casadas e naturais dos países nórdicos foram as mais aderentes.

No estudo de Weaver *et al.*, 2013 como principais resultados destaca-se que valores mais elevados de MPR não foram significativamente associados a recorrências da doença ou mortes relacionadas com a doença, no primeiro ano.

No estudo de Grundmark *et al.*, 2012 como principais resultados destaca-se que os homens mais novos, com doença menos severa foram os menos aderentes.

No estudo de Darkow *et al.*, 2007 o MPR decresceu com o aumento do número de outras terapêuticas associadas, nas mulheres, em doentes com patologias mais graves e em doentes com uma dose inicial mais elevada de imatinib.

No estudo de Ganesan *et al.*, 2011 Como principais resultados destaca-se não existir correlação entre a não adesão e a idade, o sexo, a condição económica e o *score* Sokal. Também se demonstrou que a taxa elevada de interrupção da terapêutica relacionada com a não adesão tem efeito nos resultados obtidos. Contudo, a interrupção da terapêutica relacionada com a toxicidade não afetou esses resultados.

No estudo de Streeter *et al.*, 2011 como principais resultados destaca-se que 13% dos doentes com idade superior a 80 anos abandonavam a terapêutica quando comparados com 10% dos doentes com idade inferior a 40 anos. O *status* de seguro também foi significativamente variável com taxas de abandono de 16% para os doentes da *Medicare* quando comparados com 9% para doentes do seguro comercial. Um rendimento familiar baixo também esteve associado a maiores taxas de abandono. Também doentes com maior número de prescrições tiveram um aumento nas taxas de abandono.

Assim, os fatores relacionados com os doentes, com a condição e com a terapêutica constituíram fatores que concorrem para o abandono da terapêutica oral oncológica.

2.4.2.2 - Fatores relacionados com o doente

Os fatores relacionados com o doente que contribuem para uma baixa adesão à terapêutica oral em oncologia incluem: ansiedade acerca dos efeitos secundários, motivações e expectativas do doente, esquecimento, conhecimento acerca da doença.

Para Fink *et al.*, 2004 mulheres que acreditavam que os riscos eram sobreponíveis aos benefícios de efetuarem o tratamento, tinham uma probabilidade três vezes maior de interromperem o tratamento com tamoxifeno do que as mulheres que acreditavam que os benefícios eram superiores aos riscos.

Outros estudos mostraram que a baixa adesão e a descontinuação da terapêutica oral no cancro da mama estão associadas com os extremos de idade (Atkins e Fallowfield, 2006; Barron *et al.*, 2007; Kahn *et al.*, 2007; Partridge *et al.*, 2008; Hershman *et al.*, 2010; Brito e Portela e Vasconcellos, 2014).

A baixa adesão nas idades mais avançadas pode estar relacionada com um menor suporte social e um aumento na incidência de dificuldades cognitivas e funcionais. As razões para uma baixa adesão nas idades mais jovens são menos claras. Uma das hipóteses está relacionada com a menopausa precoce causada pelo tratamento que pode estar relacionada com uma pior perceção de saúde e ainda os efeitos secundários da terapia hormonal na sexualidade feminina.

Problemas psicológicos, particularmente a depressão e a ansiedade também podem contribuir para uma baixa adesão nos doentes com cancro (Barron *et al.*, 2007; Sedjo e Devine, 2011). O facto de a depressão estar relacionada com a redução da sobrevida em doentes com cancro da mama pode ser explicada pela não adesão ao tratamento (Barron *et al.*, 2007).

Alguns estudos mostraram que a presença de efeitos secundários mais do que o esquecimento são uma importante razão para a baixa adesão ao tratamento. No estudo de Grunfeld *et al.*, 2005, 46% das mulheres reportaram não tomarem o tamoxifeno devido a presença de efeitos secundários, 18% reportaram ser devido ao esquecimento. Para Kirk e Hudis, 2008, 69.8% dos doentes referiram os efeitos secundários como a principal razão para a não adesão à terapêutica para o cancro da mama; o custo da medicação foi referido por 20.8%; o esquecimento foi indicado por 7.5%.

Ainda entre os fatores relacionados com o doente podem incluir-se as características sociodemográficas, estado cognitivo, expectativas de resultados e razões para fazerem o tratamento, ausência de conhecimento sobre a autoadministração e questões relacionadas com a doença (sintomas, duração, incapacidade e aspetos clínicos graves). Entre os aspetos sociodemográficos a idade é um fator determinante, sendo os idosos uma questão muito importante dado que contribuem para 45% dos casos de cancro na Europa e são particularmente vulneráveis às questões da adesão (Barillet *et al.*, 2015). São de considerar o elevado número de fármacos que têm de tomar devido às múltiplas comorbilidades, as dificuldades visuais e cognitivas, as deficiências de memória, as incapacidades funcionais, a gestão de efeitos secundários desagradáveis, a ausência de suporte social vão ter um impacto negativo na adesão.

Os doentes idosos podem ter problemas de visão, de audição e de memória. Também podem ter dificuldades relacionadas com o nível de cognição ou outros problemas físicos como dificuldade com comprimidos pequenos, abertura de contentores, distinguir cores ou identificar comprimidos (Theofilou e Panagiotaki, 2012).

Para DiBonaventura *et al.* (2014) os comportamentos de não adesão em mulheres sob um agente de quimioterapia oral estavam associados a alterações significativas no estado de saúde. Ainda o esquecimento e a presença de efeitos secundários estavam entre as razões mais comuns para a não adesão.

No estudo de Brito e Portela e Vasconcellos, 2014 encontraram associação entre a adesão ao tratamento e o facto de as mulheres terem um companheiro. Também existia um efeito positivo independente entre as mulheres terem apoio de consultas de psicoterapia e a adesão ao tratamento.

Para Bourmaud *et al.* (2015) doentes sem compromissos familiares ou profissionais, com uma vida calma eram adequadamente aderentes. Estes doentes tinham um baixo nível educacional. Em contraste doentes com uma vida irregular, ativa, com compromissos familiares e profissionais tinham maior tendência para a não adesão. Estes doentes experimentavam a solidão e encontravam benefício no contacto com os profissionais de saúde. Estes doentes tinham em nível educacional mais elevado.

Ainda para Land *et al.* (2011) e Maurice *et al.* (2006) o consumo de tabaco estava associado a uma baixa adesão à terapêutica oral em mulheres com cancro da mama.

Muitos são os fatores que podem influenciar a adesão e incluem a não compreensão da forma correta de administrar o tratamento, a complexidade dos regimes, a administração de outras drogas e a sua interação, o tempo de administração das drogas relacionado com os alimentos, o custo das drogas e os efeitos secundários. Em alguns casos a aparência, a cor, o sabor e o tamanho da medicação podem influenciar a adesão.

É importante também considerar as expectativas de resultados. Antes de iniciar o tratamento devem ser avaliados os sentimentos acerca da doença e dos resultados do tratamento e outras condições psicológicas ou barreiras. Durante o tratamento devem ser avaliadas as expectativas nos resultados e outras atividades do tratamento que podem influenciar a perceção e a toxicidade. A idade avançada pode ser uma barreira para a adesão relacionada com outra medicação que estejam a tomar para outras comorbilidades, diferença na farmacocinética relacionada com a idade devido a alterações das funções renal e hepática, menor capacidade biológica relacionada com alterações intestinais, nutrição, dificuldades funcionais relacionadas com a memória, alterações familiares, socioeconómicas e psicológicas.

2.4.2.3 - Fatores relacionados com a condição

Os fatores relacionados com a condição que contribuem para uma baixa adesão à terapêutica oral em oncologia incluem: severidade dos sintomas, grau de incapacidade, nível de progressão, comorbilidades e efetividade dos tratamentos disponíveis.

Vários estudos encontraram baixa adesão à terapêutica oral em oncologia em doentes com nódulos positivos (Fink *et al.*, 2004), (Partridge *et al.*, 2010), (Hershman *et al.*, 2010); em doentes com outras comorbilidades (Hershman *et al.*, 2010).

Para Kimura *et al.*, 2014 o interesse demonstrado pelos doentes na sua condição de saúde influencia a adesão à medicação, tendo sido demonstrado que diminui a ansiedade.

A característica de cronicidade da doença oncológica leva a que principalmente nas situações paliativas ou em fases de manutenção da remissão sejam adotados regimes terapêuticos prolongados no tempo. A manutenção de taxas elevadas de adesão neste tipo de regimes torna-se um grande desafio dado que os doentes tendem a ser menos aderentes ao longo do tempo.

Por outro lado os doentes em fases adjuvantes ou de manutenção estão muitas vezes assintomáticos o que pode levar ao abandono das terapêuticas orais, porque o facto de se sentirem bem promove o não acreditar nos seus efeitos terapêuticos.

2.4.2.4 - Fatores relacionados com a terapêutica

Os fatores relacionados com a terapêutica que contribuem para uma baixa adesão à terapêutica oral em oncologia incluem: a complexidade do regime terapêutico, a duração do tratamento, as mudanças no tratamento, a presença de efeitos secundários e o fracasso de tratamentos anteriores.

No estudo de Barron *et al.*, 2007 a complexidade do regime terapêutico foi associada à baixa adesão à terapêutica oral em oncologia. Também a

presença de efeitos secundários relacionados com a terapêutica demonstrou contribuir para uma baixa adesão (Kahn *et al.*, 2007), (Kirk e Hudis, 2008).

Para Kimura *et al.*, 2014 os doentes com baixa adesão à medicação sentiam que tinham um elevado número de fármacos prescritos, particularmente quando os fármacos estavam prescritos ao mesmo tempo da medicação para a doença oncológica.

A investigação em relação à adesão em outras áreas da medicina pode não ser aplicável na oncologia pois os efeitos secundários como o *rush* e a diarreia podem aumentar a adesão (porque os doentes podem visualizar esse efeito) ou diminuir a adesão (para evitar sintomas desagradáveis), (Ruddy e Mayer e Partridge, 2009).

Os regimes terapêuticos podem ser complexos ao incluírem um número elevado de fármacos, o tratamento pode ser bastante prolongado no tempo, as doses a tomar podem variar ao longo do dia nas diferentes tomas e podem ainda existir particularidades de interações com outros fármacos ou com a ingestão de alimentos.

A terapêutica oral em oncologia têm associado um conjunto de efeitos secundários que causam múltiplas morbilidades e que requerem habilidade e conhecimentos para os gerir e ultrapassar.

2.4.2.5 - Fatores relacionados com o sistema de prestação de cuidados

Os fatores relacionados com o sistema de prestação de cuidados que contribuem para uma baixa adesão à terapêutica oral em oncologia incluem: relação doente/prestador de cuidados, a educação dos prestadores, a capacidade do sistema, a duração das consultas e o sistema de distribuição da medicação.

A mudança do local de administração da quimioterapia com a introdução da terapêutica oral em oncologia, do meio hospitalar controlado e sob a responsabilidade dos profissionais de saúde para o domicílio dos doentes faz também deslocar a responsabilidade da administração para os doentes e familiares.

Para que essa responsabilidade pela administração possa ser delegada é necessário fornecer aos doentes informação detalhada, em quantidade suficiente e em tempo útil. Importa garantir que os doentes sejam detentores de um conjunto de competências que lhes possibilitem lidar com a responsabilidade da gestão autónoma destes regimes terapêuticos sem prejuízo da adesão aos mesmos. Assim, isto implica que a equipa de prestação de cuidados tenha tempo disponível para a comunicação e que esta seja válida, atualizada, individualizada e que seja transmitida com clareza.

A equipa de saúde deve ainda considerar a necessidade de suporte social e psicológico de alguns doentes.

3 – OBJETIVOS

3.1 – OBJETIVO GERAL

Avaliar a adesão à terapêutica oral oncológica de doentes seguidos em consulta hospitalar.

3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caraterizar os doentes em tratamento com terapêutica oral antineoplásica;
- Determinar a taxa de adesão à terapêutica oral dos doentes oncológicos do Hospital Beatriz Ângelo;
- Determinar a taxa de adesão à terapêutica oral por tipo de fármaco;
- Analisar a associação entre as caraterísticas dos doentes, nomeadamente, sexo, idade, estado civil e a taxa de adesão;
- Analisar a associação entre os diferentes diagnósticos e a taxa de adesão;
- Analisar a associação entre o tipo de fármaco e a taxa de adesão.

4 - METODOLOGIA

Estudo retrospectivo desenvolvido com base nos dados de registo de dispensa de medicamentos nos serviços farmacêuticos do Hospital Beatriz Ângelo (HBA).

4.1 – CARATERIZAÇÃO DO LOCAL

O HBA é um hospital público, integrado no Serviço Nacional de Saúde. A abertura do hospital foi faseada, tendo sido iniciada a 19/01/2012 e concluída a 27/2/2012, com a abertura do Serviço de Urgência Geral. Localizado na Quinta da Caldeira, em Loures, serve uma população de cerca de 278000 habitantes residentes nos concelhos de Loures (freguesias de Loures, Camarate, Bucelas, Unhos, Apelação, Santo António dos Cavaleiros, Santo Antão do Tojal, São Julião do Tojal, Fanhões, Lousa e Frielas), Mafra (freguesias de Malveira, Milharado, Santo Estevão das Galés e Venda do Pinheiro), Odivelas e Sobral de Monte Agraço.

O HBA é objeto de um contrato de parceria entre o Estado Português, a SGHL – Sociedade Gestora do Hospital de Loures, SA e a HL – Sociedade Gestora do Edifício, SA.

A cedência da terapêutica de ambulatório aos doentes é efetuada mensalmente nos Serviços Farmacêuticos, após prescrição médica e sem co-pagamento por parte do utente.

4.2 – FONTES DE DADOS

Os registos de dispensa de medicamentos na farmácia são usados cada vez mais como fonte de dados para avaliar a adesão à terapêutica, em particular em análises de carácter retrospectivo.

Para este estudo foram analisados os dados constantes na base de dados da farmácia hospitalar de dispensa de agentes orais para o tratamento do cancro dos anos de 2012 a 2015.

Em complemento desta informação foram consultados os processos clínicos para verificar os dados relativos à prescrição dos mesmos fármacos.

Da base de dados de registo de dispensa de medicamentos foram extraídas as seguintes variáveis:

- número de identificação hospitalar de cada doente, nome do fármaco, dose do fármaco, número de comprimidos dispensados, data da dispensa.

Da base de dados de prescrição de medicamentos foram extraídas as seguintes variáveis:

- número de identificação hospitalar de cada doente, datas das prescrições, nome do fármaco prescrito, dose do fármaco prescrito, posologia do fármaco prescrito.

4.2.1 - Instrumento de recolha de dados

Para a recolha dos dados foi construída uma tabela onde para cada individuo foi retirado o número de processo clínico, idade, género, estado civil, profissão, diagnóstico, fármaco e número de dias de posse do fármaco.

4.3 - DEFINIÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por todos os indivíduos que receberam fármacos orais para o tratamento de situações oncológicas nos anos de 2012 (n=101), 2013 (n=306), 2014 (n=437) e 2015 (n=508), constantes na base de dados de dispensa da farmácia hospitalar.

4.4 – MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO

Como já referido para a análise de bases de dados de dispensa de fármacos pela farmácia e para grandes populações, a adesão à terapêutica pode ser avaliada pelo Índice de Posse de Medicação (MPR), o qual resulta da proporção de tempo que um doente possui a medicação para tratar uma condição específica.

A literatura identifica duas formas usadas para calcular o MPR (Kozma *et al.*, 2013). Uma e a mais referenciada nos artigos na área da adesão à terapêutica oncológica é o cálculo do MPR dividindo o número de dias em que o doente tem o fármaco pelo intervalo de dias entre a última e a primeira prescrição (Iuga e McGuire, 2014; Fenerty *et al.*, 2012; Ziller *et al.*, 2013).

A outra forma de calcular o MPR consiste em dividir o número de dias em que o doente tem o fármaco pelo número de dias do ano. Na primeira abordagem para além do número de dias para os quais existe registo de dispensa é necessário obter informação sobre a data de início e fim da prescrição. Em ambos os casos, os valores do MPR variam entre 0 e 1 (Roebuck *et al.*, 2011).

Neste estudo o MPR foi calculado utilizando ambos os métodos. O MPR foi calculado utilizando um denominador variável (VMPR) e utilizando um denominador fixo (FMPR). Assim:

$$\text{VMPR} = (\text{número de dias para os quais o doente tem terapêutica}) / (\text{número de dias entre a primeira prescrição e a última prescrição})$$
$$\text{FMPR} = (\text{número de dias para os quais o doente tem o medicamento}) / (\text{número de dias do ano})$$

4.5 – MÉTODO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA DE DADOS

A análise estatística envolveu medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas, médias e respetivos desvios-padrão) e estatística inferencial. O nível de significância para aceitar ou rejeitar a hipótese nula foi fixado em $(\alpha) \leq 0,05$. Como a variável dependente (MPR) não tinha distribuição normal (analisada com o teste de Kolmogorov-Smirnov) usaram-se os testes não paramétricos. Assim, usou-se o teste de Mann-Whitney quando se compararam duas amostras e o teste de Kruskal-Wallis quando se comparou três ou mais amostras. Para a comparação entre anos usou-se o

teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas pois estamos a analisar os mesmos sujeitos em dois momentos diferentes.

A análise estatística foi efetuada com o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 22.0 para Windows.

Optou-se por efetuar a avaliação da adesão por anos separados, dado que a amostra de doentes não é idêntica entre os anos.

4.6 – ÉTICA NA INVESTIGAÇÃO

Foram seguidos todos os procedimentos aprovados na instituição hospitalar, nomeadamente a submissão do protocolo do estudo à Comissão de Investigação Clínica e Comissão de Ética cujo documento se anexa (Anexo I).

5 - APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

Como o HBA iniciou a sua atividade apenas em 2012 e a população em tratamento tem vindo a aumentar, optou-se por analisar os resultados no total dos anos e desagregado por anos.

5.1 - CARATERIZAÇÃO DA AMOSTRA

5.1.1 - Caraterísticas sociodemográficas

5.1.1.1 Caraterísticas sociodemográficas da amostra no total dos anos

A amostra era constituída por 1342 doentes, maioritariamente do género feminino (57,5%), casados (62,7%), no ativo (59,7%) e com uma média de idades de 69,6 anos (DP = 13,2 anos), variando entre um mínimo de 30 anos e um máximo de 98 anos.

Tabela 1 – Caraterização sociodemográfica

	N	%
Género		
Feminino	771	57,5
Masculino	571	42,5
Estado civil		
Casado	566	62,7
Viúvo	181	20,1
Divorciado	89	9,9
Solteiro	66	7,3
Sit. Profissional		
Ativo	801	59,7
Reformado	541	40,3
Idade (M; DP)	69,6	13,2

5.1.1.2 Caraterísticas sociodemográficas da amostra em 2012

A amostra era constituída por 101 doentes, maioritariamente do género masculino (52,5%), casados (65,2%), profissionalmente ativos (56,4%) e com uma média de idades de 72,9 anos (DP = 12,5 anos), variando entre um mínimo de 35 anos e um máximo de 93 anos.

Tabela 2 – Caraterização sociodemográfica

	N	%
Género		
Masculino	53	52,5
Feminino	48	47,5
Estado civil		
Casado	43	65,2
Viúvo	15	22,7
Divorciado	6	9,1
Solteiro	2	3,0
Sit. Profissional		
Ativo	57	56,4
Reformado	44	43,6
Idade (M; DP)	71,9	12,5

5.1.1.3 Caraterísticas sociodemográficas da amostra em 2013

A amostra era constituída por 306 doentes, maioritariamente do género feminino (54,2%), casados (65,6%), profissionalmente ativos (59,8%) e com uma média de idades de 70,1 anos (DP = 13,3 anos), variando entre um mínimo de 30 anos e um máximo de 95 anos.

Tabela 3 – Caracterização sociodemográfica

	N	%
Género		
Feminino	166	54,2
Masculino	140	45,8
Estado civil		
Casado	139	65,6
Viúvo	38	17,9
Divorciado	20	9,4
Solteiro	15	7,1
Sit. Profissional		
Ativo	183	59,8
Reformado	123	40,2
Idade (M; DP)	70,1	13,3

5.1.1.4 Características sociodemográficas da amostra em 2014

A amostra era constituída por 437 doentes, maioritariamente do género feminino (58,8%), casados (60,8%), no ativo (58,1%) e com uma média de idades de 70,1 anos (DP = 13,3 anos), variando entre um mínimo de 30 anos e um máximo de 96 anos.

Tabela 4 – Caracterização sociodemográfica

	N	%
Género		
Feminino	250	58,5
Masculino	177	41,5
Estado civil		
Casado	188	60,8
Viúvo	70	22,7
Divorciado	28	9,1
Solteiro	23	7,4
Sit. Profissional		
Ativo	248	58,1
Reformado	179	41,9
Idade (M; DP)	70,1	13,3

5.1.1.5 Caraterísticas sociodemográficas da amostra em 2015

A amostra era constituída por 508 doentes, maioritariamente do género feminino (60,4%), casados (62,2%), no ativo (61,6%) e com uma média de idades de 68,4 anos (DP = 13,4 anos), variando entre um mínimo de 30 anos e um máximo de 98 anos.

Tabela 5 – Caraterização sociodemográfica

	N	%
Género		
Feminino	307	60,4
Masculino	201	39,6
Estado civil		
Solteiro	26	8,3
Casado	196	62,2
Viúvo	58	18,4
Divorciado	35	11,1
Sit. Profissional		
Ativo	313	61,6
Reformado	195	38,4
Idade (M; DP)	68,4	13,4

5.1.2 – Caraterísticas da doença e da terapêutica no total dos anos

No que concerne às indicações terapêuticas para as quais os medicamentos foram prescritos, verificou-se que as mais prevalentes eram a neoplasia da mama (51,2%) e da próstata (18,5%).

Tabela 6 – Neoplasias

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Neoplasia maligna da mama	619	46,1	51,2
Neoplasia maligna da próstata	224	16,7	18,5
Neoplasia maligna do reto	105	7,8	8,7
Neoplasia maligna do cólon	100	7,5	8,3
Outras	160	11,9	13,2
Total	1208	90,0	100,0
Omissos	134	10,0	
Total	1342	100,0	

Em relação ao grupo constituído pelas outras neoplasias estão incluídas neoplasias do estômago, pulmão, rim e fígado.

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram o letrozol (25,8%) e a bicalutamida (22,8%).

Tabela 7 – Fármacos

	Frequência	Percentagem
Letrozol	357	25,8
Bicalutamida	316	22,8
Capecitabina	269	19,4
Tamoxifeno	240	17,3
Outros	203	14,6
Total	1385	100,0

Em relação ao grupo constituído pelos outros fármacos estão incluídos, exemestano, acetato de megestrol, erlotinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, acetato de abiraterona e acetato de ciproterona.

5.1.2.1 – Características da doença e da terapêutica em 2012

No que concerne às indicações terapêuticas, predominaram a neoplasia da próstata (29,0%) e da mama (28,0%).

Tabela 8 – Neoplasias

	Frequência	Percentagem	Percentagem vália
Neoplasia maligna da próstata	29	28,7	29,0
Neoplasia maligna da mama	28	27,7	28,0
Neoplasia maligna do reto	16	15,8	16,0
Neoplasia maligna do cólon	10	9,9	10,0
Outras	17	16,8	17,0
Total	100	99,0	100,0
Omissos	1	1,0	
Total	101	100,0	

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram a capecitabina (36,6%) e bicalutamida (25,7%).

Tabela 9 – Fármacos

	Frequência	Percentagem
Capecitabina	37	36,6
Bicalutamida	26	25,7
Tamoxifeno	11	10,9
Letrozol	10	9,9
Outros	17	16,8
Total	101	100,0

5.1.2.2 – Características da doença e da terapêutica em 2013

Mais uma vez, verificou-se uma maior prevalência da neoplasia da mama (42,8%) e da próstata (28,1%).

Tabela 10 – Neoplasias

	Frequência	Porcentagem
Neoplasia maligna da mama	131	42,8
Neoplasia maligna da próstata	86	28,1
Neoplasia maligna do reto	29	9,5
Neoplasia maligna do cólon	23	7,5
Outras	37	12,1
Total	306	100,0

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram o letrozol (23,5%) e a capecitabina (23,2%).

Tabela 11 – Fármacos

	Frequência	Porcentagem
Letrozol	72	23,5
Capecitabina	71	23,2
Bicalutamida	65	21,2
Tamoxifeno	50	16,3
Outros	48	15,7
Total	306	100,0

5.1.2.3 – Características da doença e da terapêutica em 2014

Em 2014, predominavam as neoplasias da mama (45,7%) e da próstata (25,3%).

Tabela 12 – Neoplasias

	Frequência	Porcentagem
Neoplasia maligna da mama	195	45,7
Neoplasia maligna da próstata	108	25,3
Neoplasia maligna do reto	34	8,0
Neoplasia maligna do cólon	34	8,0
Outras	56	13,1
Total	427	100,0

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram o letrozol (24,6%) e a bicalutamida (22,5%).

Tabela 13 – Fármacos

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida
Letrozol	105	24,6	24,6
Bicalutamida	96	22,5	22,5
Capecitabina	81	19,0	19,0
Tamoxifeno	76	17,8	17,8
Outros	68	15,9	16,0
Total	426	99,8	100,0
Omissos	1	0,2	
Total	427	100,0	

5.1.2.4 – Características da doença e da terapêutica em 2015

Em 2015 e no que concerne às patologias, predominavam as neoplasias da mama (70,7%) e do cólon (8,8%).

Tabela 14 – Neoplasias

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida
Neoplasia maligna da mama	265	52,2	70,7
Neoplasia maligna do cólon	33	6,5	8,8
Neoplasia maligna do reto	26	5,1	6,9
Neoplasia maligna da próstata	1	,2	,3
Outras	50	9,8	13,3
Total	375	73,8	100,0
Omissos	133	26,2	
Total	508	100,0	

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram o letrozol (31,5%) e a bicalutamida (24,2%).

Tabela 15 – Fármacos

	Frequência	Porcentagem
Letrozol	160	31,5
Bicalutamida	123	24,2
Tamoxifeno	86	16,9
Capecitabina	73	14,4
Outros	66	13,0
Total	508	100,0

5.2 – AVALIAÇÃO DA ADEÇÃO TERAPÊUTICA NO TOTAL DOS ANOS

O MPR variou entre um mínimo de 0,00 e um máximo de 1,0, com uma média de 0,83 (DP= 0,25).

Tabela 16 - MPR

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	1342	0,00	1,00	0,83	0,25

5.2.1 – Avaliação da adesão terapêutica em 2012

O MPR variou entre um mínimo de,00 e um máximo de 1,00, com um a média de 0,82 (DP = 0,28).

Tabela 17 - MPR

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	101	0,00	1,00	0,82	0,28

5.2.2 – Avaliação da adesão terapêutica em 2013

O MPR variou entre um mínimo de 0,08 e um máximo de 1,00, com uma média de 0,88 (DP = 0,22).

Tabela 18 - MPR

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	306	0,08	1,00	0,88	0,22

5.2.3 – Avaliação da adesão terapêutica em 2014

O MPR variou entre um mínimo de 0,04 e um máximo de 1,0, com uma média de 0,83 (DP= 0,27).

<i>Tabela 19 - MPR</i>					
	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	427	0,04	1,00	0,83	0,27

5.2.4 – Avaliação da adesão terapêutica em 2015

O MPR variou entre um mínimo de 0,03 e um máximo de 1,0, com uma média de 0,79 (DP= 0,24).

<i>Tabela 20 - MPR</i>					
	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	508	0,03	1,00	0,79	0,24

5.2.5 – Avaliação da adesão terapêutica com comparação por anos

De 2012 para 2013 o MPR dos mesmos sujeitos manteve-se (0,87 vs 0,87), $Z = -0,786$, $p = ,432$.

<i>Tabela 21 – Comparação 2012 vs 2013</i>					
	2012		2013		
	Média	DP	Média	DP	Z
MPR	0,87	0,26	0,87	0,24	-0,786

De 2013 para 2014 o MPR dos mesmos sujeitos não variou significativamente (0,90 vs 0,88), $Z = -0,400$, $p = ,689$.

Tabela 22 – Comparação 2013 vs 2014

	2013		2014		Z
	Média	DP	Média	DP	
MPR	0,90	0,18	0,88	0,24	-,400

De 2014 para 2015 o MPR dos mesmos sujeitos diminuiu significativamente (0,87 vs 0,81), $Z = -4,786$, $p = ,001$

Tabela 23 – Comparação 2014 vs 2015

	2014		2015		Z
	Média	DP	Média	DP	
MPR	0,87	0,23	0,81	0,22	-4,786***

*** $p \leq 0.001$

5.3 – FATORES EXPLICATIVOS DA ADESÃO

Fatores relacionados com o doente

Género e MPR

As mulheres apresentam valores de MPR mais elevados do que os homens (0,86 vs 0,79), não sendo as diferenças estatisticamente significativas, Mann-Whitney = 216151,5, $p = ,549$.

Tabela 24 – Comparação por género

	Feminino		Masculino		MU
	Mean	SD	Mean	SD	
MPR	0,86	0,22	0,79	0,29	216151,5

Idade e MPR

O coeficiente de correlação de *Spearman* entre a idade e o MPR ($r_{sp} = -0,025$) não é estatisticamente significativo.

Tabela 25 – Correlação MPR e idade

		MPR
IDADE	Correlation Coefficient	-,025
	Sig. (2-tailed)	,354
	N	1342

Fatores relacionados com a doença

Diagnóstico e MPR

As diferenças no MPR em função do diagnóstico são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW} (4) = 13,772$, $p = ,003$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre as neoplasias do cólon e as restantes (0,67 vs 0,78 0,82 0,82 0,87) e entre as neoplasias do cólon e as outras (0,67vs 0,82).

Tabela 26 – Comparação por Diagnóstico

	Média	DP	χ^2_{KW}
Neoplasia maligna da mama	0,87	0,20	55,266***
Neoplasia maligna da próstata	0,82	0,28	
Neoplasia maligna do reto	0,78	0,27	
Neoplasia maligna do cólon	0,67	0,25	
Outras	0,82	0,26	

* $p \leq 0.01$

Ou seja, de acordo com os resultados existe uma menor taxa de adesão à terapêutica nos doentes com neoplasia do cólon.

Fatores relacionados com a terapêutica

Fármaco e MPR

As diferenças no MPR em função do fármaco são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW} (4) = 70,466$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre os fármacos Capecitabina e os restantes (0,71 vs 0,78 0,87 0,88 0,89). A diferença entre a Bicalutamida e os outros também é estatisticamente significativa (0,78 vs 0,88).

Tabela 27 – Comparação por Fármacos

	Média	DP	χ^2_{KW}
Letrozol	0,89	0,18	70,466***
Tamoxifeno	0,87	0,21	
Bicalutamida	0,78	0,29	
Capecitabina	0,71	0,27	
Outros	0,88	0,21	

*** $p \leq 0.001$

Ou seja, de acordo com os resultados existe uma menor taxa de adesão à terapêutica nos doentes em tratamento com capecitabina, que são doentes com neoplasias da mama, reto e cólon.

Estado civil e MPR

As diferenças no MPR em função do estado civil não são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW} (3) = 0,863$, $p = ,834$.

Tabela 28 – Comparação por Estado civil

	Solteiro		Casado		Divorciado		Viúvo		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	χ^2_{KW}
MPR	0,86	0,23	0,84	0,23	0,84	0,25	0,84	0,25	0,863

5.4 – APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS DO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO UTILIZANDO O MPR COM VALOR FIXO

Neste subcapítulo apresentam-se os resultados da avaliação da adesão utilizando o MPR com denominador fixo (365 dias do ano), para destacar as principais diferenças encontradas relativamente a utilizar o MPR com denominador variável (intervalo de tempo entre a primeira e a última prescrição).

Os dados mantiveram-se os mesmos relativamente ao tamanho da amostra, às características sociodemográficas, aos fármacos e diagnósticos. As tabelas completas dos resultados encontram-se no Anexo III.

O MPR variou entre um mínimo de 0,00 e um máximo de 1,0, com uma média de 0,41 (DP= 0,32).

A avaliação da adesão calculando o MPR com um denominador fixo de 365 dias do ano dá um valor consideravelmente menor do que o encontrado utilizando o MPR com um denominador variável (intervalo em dias entre a última e a primeira prescrição de terapêutica).

As mulheres apresentam valores de MPR mais elevados do que os homens (,54 vs,34), sendo as diferenças estatisticamente significativas, Mann-Whitney = -6,765, $p = ,001$.

O coeficiente de correlação de *Spearman* entre a idade e o MPR ($r_{sp} = -,150$) é estatisticamente significativo, negativo embora fraco. Isso significa que à medida que aumenta a idade tende a diminuir o MPR.

Com estes resultados a associação entre a idade e o MPR é estatisticamente significativa, o que não aconteceu com os resultados apresentados com o outro método de avaliar a adesão.

As diferenças no MPR em função do estado civil não são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(3) = 1,142$, $p = ,767$.

As diferenças no MPR em função do diagnóstico são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 88,763$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre as neoplasias da mama e as restantes (,57 vs,40,17,20,28 e,36). As diferenças entre as

neoplasias da próstata com as do reto e do cólon também são significativas (,40 vs,17 e,20).

As diferenças no MPR em função do fármaco são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 113,702$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre os fármacos capecitabina e os restantes (,17 vs,39,60,54,28 e,46), o erlotinib e o tamoxifeno e letrozol (,28 vs.,60 e,54) e entre a bicalutamida e o tamoxifeno e letrozol (,39 vs,60 e,54).

6 – DISCUSSÃO

6.1 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Ao longo da última década observou-se um desenvolvimento crescente das opções de tratamento oral das doenças oncológicas. A terapêutica oral em oncologia constitui uma mudança de paradigma. Por um lado modifica o local de tratamento tradicionalmente hospitalar e por outro, altera a responsabilidade quase exclusiva das equipas de saúde, para o domicílio dos doentes, com a consequente participação e responsabilidade acrescida para doentes e familiares. Porém a problemática relacionada com a adesão dos doentes a este tipo de terapêutica apresenta-se como um desafio para equipas e serviços de saúde. Torna-se fundamental conhecer a realidade em todas as dimensões para que os agentes (doentes, familiares, equipas de saúde e serviços de saúde) possam identificar problemas, encontrar soluções e definir estratégias de melhoria contínua.

Estas terapêuticas são dispendiosas para os sistemas de saúde e as baixas taxas de adesão podem conduzir a piores resultados em saúde e a desperdício de recursos.

O foco principal deste estudo foi avaliar a adesão à terapêutica oral dos doentes oncológicos do Hospital Beatriz Ângelo (HBA). Sabendo-se da importância crescente da terapêutica oral antineoplásica pretendeu-se com este estudo determinar a taxa de adesão à terapêutica oncológica oral destes doentes e avaliar se a adesão a esta terapêutica diferia por tipo de fármaco, características dos doentes, nomeadamente, sexo, idade, estado civil e consoante a patologia associado ao diagnóstico.

6.1.1 - Taxa de adesão

Para estudar a adesão à terapêutica oral em oncologia utilizou-se o Índice de Posse de Medicação (MPR) que se pode obter dividindo o número de dias em que o doente tem medicação prescrita pelo número de dias do ano (Roebuck *et al.*, 2011), ou dividindo o número de dias em que o doente tem

medicação prescrita pelos dias obtidos pela diferença entre a primeira e a última prescrição (Kozma *et al.*, 2013; Iuga e McGuire, 2014; Fenerty *et al.*, 2012; Ziller *et al.*, 2013).

Optou-se por utilizar a segunda opção referida para calcular o MPR, sendo que os resultados a discutir se referem a essa forma de cálculo. Mais à frente serão discutidas as principais diferenças obtidas na adesão ao utilizar o cálculo do MPR a partir do número fixo de dias do ano como denominador.

A média de adesão no total dos anos foi superior a 80%, embora no ano de 2015 a média tenha baixado para 79%. As definições de adequada adesão, utilizando como método de avaliação o MPR, ocorrem, na maioria dos estudos, quando as prescrições de fármacos e outros procedimentos atingem um mínimo de 80% do seu total (Thompson *et al.*, 2011; Partridge *et al.*, 2008; Huiart *et al.*, 2012; Wigertz *et al.*, 2012; Hershman *et al.*, 2011). Assim pode considerar-se que a população do estudo é aderente à terapêutica oral oncológica prescrita, com exceção ao ano de 2015 em que o MPR é inferior a 80%.

Como já foi referido anteriormente as taxas de adesão à terapêutica oral em oncologia identificadas na literatura revista variaram entre 20-100%, dependendo das características dos doentes, do fármaco envolvido, da definição da adesão e do método utilizado para a sua medição (Foulon e Schoffski e Wolter, 2011).

Quando se analisa a adesão dos mesmos doentes ao longo dos quatro anos em estudo verifica-se que esta não apresenta variação no primeiro ano 2012 para 2013 (0.87 vs 0.87), existe uma ligeira descida de 2013 para 2014 (0.90 vs 0.88) e uma descida maior do terceiro para o quarto ano 2014 para 2015 (0.87 vs 0.81).

Também no estudo de Dicus *et al.*, 2015 foi observada uma adesão ao imatinib de 82.4% durante o primeiro ano, de 78.4% no segundo ano de terapêutica e de 78.8% no terceiro ano.

A literatura para doentes de cancro da mama sob terapêutica hormonal com tamoxifeno e anastrozol confirma uma redução comparável na adesão após o primeiro ano (Ziller *et al.*, 2008). Também no estudo de Partridge *et al.*

(2008) a média de adesão para o anastrozol decresceu significativamente de 86%-78% no primeiro ano e de 79%-62% no terceiro ano.

Outros estudos que compararam as taxas de adesão ao longo do tempo, nomeadamente entre um a cinco anos, mostraram uma redução das mesmas ao longo dos anos (Dezentjé *et al.*, 2010; Partridge *et al.*, 2003).

A diminuição da adesão ao longo do tempo é um fator que deve ser considerado nas estratégias de promoção da adesão, ou seja, é importante uma atividade contínua e concertada ao longo do tempo desde o início até ao fim da terapêutica de educação e apoio dos doentes e família.

6.1.2 - Fatores associados a comportamentos de adesão

6.1.3 - Fatores relacionados com o doente

Entre os doentes estudados, existe uma maior proporção de doentes do género feminino e a média de idade foi de 69.6 anos, o que é compatível com a literatura (Portugal. MS. DGS, 2013).

Em relação à associação existente entre o género e a adesão verificou-se que as mulheres apresentam valores mais elevados de MPR, contudo as diferenças não são estatisticamente significativas.

Neste estudo também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a adesão e a idade. A relação que se estabelece entre a adesão à terapêutica oral em oncologia e a idade não é consensual na literatura. É possível encontrar estudos onde ficou demonstrada uma maior adesão entre os doentes mais velhos e outros onde existe associação no sentido da adesão ser maior em doentes mais jovens.

Hasegawa *et al.*, 2008 reportaram que a adesão à terapêutica é mais elevada nos doentes mais velhos quando comparados com os mais novos. De igual modo, no estudo de Brito e Portela e Vasconcellos, 2014 o grupo de mulheres aderentes era ligeiramente mais velho do que o grupo de mulheres não aderentes.

A associação da adesão à terapêutica com a idade no sentido de ser maior em doentes mais velhos ficou também demonstrada em (McCowan *et al.*, 2008; Murphy *et al.*, 2012; Lin e Zhang e Manson, 2011; Guth *et al.*, 2012).

No entanto, foram também identificados estudos com resultados inversos aos obtidos nesta análise. No estudo de Kimura *et al.* (2014) a adesão à medicação decrescia com a idade e também em Wigertz *et al.* (2012) verificou-se que a adesão à terapêutica oral em oncologia era maior em doentes mais jovens.

Neste estudo, na análise à associação entre o estado civil dos doentes estudados e a adesão, verificou-se que as diferenças no MPR não foram estatisticamente significativas. Embora não seja um dos fatores mais estudados, na literatura pode encontrar-se uma maior adesão à terapêutica entre as mulheres que têm um companheiro (Brito e Portela e Vasconcellos, 2014; Hershman *et al.*, 2011; Wigertz *et al.*, 2012).

Em resumo, neste estudo foram investigados o género, a idade e o estado civil como fatores relacionados com os doentes que podem influenciar a adesão à terapêutica oral em oncologia não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores do MPR.

Contudo, é importante salientar que tendo em consideração a média de idades dos doentes em estudo, os doentes mais idosos podem apresentar problemas cognitivos e dificuldades de memória que podem interferir na capacidade de aquisição de conhecimentos sobre a terapêutica oncológica oral com eventuais consequências nas taxas de adesão. Também outras comorbilidades deste grupo acrescentam à terapêutica oral oncológica outros fármacos e isto pode traduzir-se na gestão de regimes terapêuticos complexos e como resultado pode haver diminuição nas taxas de adesão.

No que diz respeito a outros fatores relacionados com os doentes que podem influenciar as taxas de adesão à terapêutica oral em oncologia, pode referir-se a ansiedade relacionada com a gestão de efeitos secundários, as motivações individuais e expectativas de obter resultados, o conhecimento acerca da doença e do tratamento, o apoio social e familiar.

As estratégias de promoção da adesão e o trabalho de educação e acompanhamento por parte das equipas de saúde com os doentes sob terapêutica oral em oncologia acompanhar de forma particular os doentes com extremos de idade, os doentes que vivem sozinhos ou onde existem dificuldades na estrutura familiar. Ainda devem ser organizadas e promovidas ações de educação sobre a doença, o tratamento, devem ser ensinadas estratégias de gestão dos efeitos secundários da terapêutica e explicados em cada momento os resultados em saúde esperados e atingidos.

6.1.4 - Fatores relacionados com a doença e medicamento

Neste estudo são as neoplasias da mama, próstata e outras que apresentam valores mais elevados de MPR, com 87%, 82% e 82%.

Em relação à associação entre o tipo de diagnóstico e a taxa de adesão, as diferenças no MPR são estatisticamente significativas, nomeadamente entre a neoplasia do cólon e as restantes (neoplasias da mama, próstata, reto, pulmão, fígado e rim). A adesão é menor entre os doentes com neoplasia do cólon em relação com as outras neoplasias.

No estudo de Junior e Forones, 2014 onde foi investigada a adesão à capecitabina oral em doentes com cancro colorectal e cancro da mama, a adesão foi de 88.3% no cancro do cólon metastático, 90.4% no cancro do cólon não metastático, 94.3% no cancro retal e 96.2% no cancro da mama. Estes dados corroboram os obtidos neste estudo, no que se refere a uma menor taxa de adesão na neoplasia do colón em comparação com a neoplasia da mama.

No que diz respeito à associação entre o tipo de fármaco e a adesão as diferenças no MPR são estatisticamente significativas, nomeadamente entre a capecitabina e os restantes fármacos (bicalutamida, letrozol, tamoxifeno e os outros). Também a diferença do MPR entre a bicalutamida e o grupo dos outros fármacos é estatisticamente significativa.

No estudo de Bhattacharya *et al.* (2012), nos doentes tratados com capecitabina observou-se uma taxa de adesão de 75%, sendo que a não adesão foi fortemente relacionada com a presença de efeitos secundários.

Importa também referir que a prescrição de capecitabina é complexa, sendo administrada duas vezes ao dia, a prescrição pode variar de acordo com o regime terapêutico instituído, as doses variam com o regime terapêutico e de doente para doente de acordo com a superfície corporal e ainda o fármaco apresenta duas dosagens (150 e 500 mg). Esta complexidade pode afetar a adesão (Thivat *et al.*, 2013).

Quanto à terapêutica hormonal para a neoplasia da mama não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes terapêuticas (tamoxifeno, letrozol, anastrozol). Este resultado não é consensual na literatura revista. No estudo sobre adesão à terapia hormonal entre mulheres com cancro da mama, Brito e Portela e Vasconcellos, 2014 ficou demonstrada maior adesão em mulheres sob monoterapia com tamoxifeno *versus* mulheres em monoterapia com letrozol ou anastrozol. No estudo de Ziller *et al.*, 2008 a análise do MPR mostrou taxas de adesão de 80% para o tamoxifeno e de 69% para o anastrozol. Já no estudo de Murphy *et al.*, 2012 a adesão ao tamoxifeno variou entre 41%-88% e a adesão ao inibidor da aromatase variou entre 50%-91%.

Noutro estudo, numa população de 8769 mulheres com cancro da mama, 2761 (31%) descontinuaram a terapêutica 6 meses após o diagnóstico (dados recolhidos em registos automáticos da farmácia); as que continuaram a terapêutica 1684 (28%) eram não aderentes com valores de MPR inferior a 80% (calculado pela divisão entre o número de dias de em que tinham prescrição terapêutica pelo total de dias de *follow-up*). A sobrevivência a 10 anos foi de 80.7% e de 73.6% para as mulheres que continuaram a terapêutica comparado com as mulheres que a descontinuaram. As mulheres que continuaram a terapêutica, a sobrevivência foi de 81.7% entre as que eram aderentes à terapêutica, comparadas com os 73.6% nas mulheres que eram não aderentes. (Hershman *et al.*, 2011).

No estudo de Haque *et al.*, 2012 a recorrência de cancro da mama era menor nas mulheres com valores mais elevados de adesão (MPR superior a 80%).

As diferenças encontradas nos valores de adesão quando se comparam os diferentes diagnósticos, nomeadamente valores superiores de MPR nas doentes com cancro da mama podem demonstrar que estas doentes têm um conhecimento mais profundo sobre a doença, sobre o tratamento e sobre as questões relacionadas com a gestão dos efeitos secundários.

No que diz respeito aos valores mais baixos de adesão dos doentes de cólon face aos outros diagnósticos pode dever-se às questões relacionadas com a terapêutica com capecitabina. Esta terapêutica implica a administração de vários comprimidos, em tomas bdiárias o que acarreta complexidade. A complexidade deste regime terapêutico pode associar-se outras terapêuticas para tratar co morbilidades que os doentes possuam o que ajuda a explicar uma taxa de adesão inferior.

6.2 – DISCUSSÃO METODOLÓGICA

Este estudo avaliou a taxa de adesão à terapêutica oral com base no registo de cedência de medicamentos na farmácia hospitalar, e com base na taxa de posse de medicamentos, durante um intervalo de tempo prédefinido. Presentes em qualquer fonte e método de avaliação de adesão existem algumas limitações metodológicas que importa analisar.

No que diz respeito à fonte de dados utilizada é de salientar que o facto de os doentes terem os medicamentos dispensados não significa que os mesmos tenham sido administrados. Ainda no que concerne à base fornecida pela farmácia hospitalar a mesma pode conter incorreções nas quantidades dispensadas que derivaram do registo do fornecimento da terapêutica aos doentes.

O estudo foi baseado em dados de um único hospital e isto também pode constituir uma limitação no que concerne à representatividade dos resultados no contexto nacional. Por outro lado, este hospital iniciou a sua atividade em 2012, este facto explica o número crescente de doentes ao longo dos anos. O facto de não termos uma amostra estável pode também constituir uma limitação na avaliação da adesão.

Relativamente ao método utilizado para avaliar a adesão à terapêutica oral em oncologia, apesar de ser um dos mais utilizados, pode contudo sobre estimar as taxas de adesão. Este facto decorre de nem todos os medicamentos dispensados serem administrados. No entanto, considera-se que as limitações inerentes a esses casos pontuais podem ser atenuadas pelo facto de se tratar de uma amostra de doentes de dimensão considerável.

Ainda no que concerne ao método utilizado, como já foi referido anteriormente, o MPR deriva da proporção de tempo que um doente possui a terapêutica para tratar uma condição específica. A literatura refere duas metodologias para calcular o MPR. Uma e a mais referenciada nos artigos é o cálculo do MPR dividindo o número de dias em que o doente tem o fármaco pelo intervalo de dias entre a última e a primeira prescrição

A outra forma de cálculo do MPR consiste em dividir o número de dias em que o doente tem o fármaco pelo número de dias do ano. Em ambos os casos, os valores do MPR variam entre 0 e 1.

Nesta discussão considera-se importante realçar que a avaliação da adesão utilizando o MPR com denominador fixo (365 dias do ano) apresenta diferenças relativamente a utilizar o MPR com denominador variável (intervalo de tempo entre a primeira e a última prescrição).

A avaliação da adesão calculando o MPR com um denominador fixo de 365 dias do ano dá um valor consideravelmente menor do que o encontrado utilizando o MPR com um denominador variável (intervalo em dias entre a última e a primeira prescrição de terapêutica).

A aplicação deste critério reflete-se não só nas taxas de adesão mas também nas associações identificadas entre a MPR e as variáveis em estudo. Por exemplo, com o MPR com denominador fixo, a associação entre a idade e o MPR é estatisticamente significativa, o que não aconteceu com os resultados apresentados com o outro método de avaliar a adesão.

Estes resultados também confirmam valores de MPR mais baixos para a capecitabina em relação aos restantes, o que é coincidente com os resultados obtidos através do outro método de avaliar a adesão.

Estes resultados discrepantes realçam a importância da adequação do método aos objetivos pretendidos assim como a necessidade de explicitar todos os pressupostos assumidos no cálculo das taxas de adesão. Só assim os resultados entre diferentes estudos podem ser considerados comparáveis.

7 – IMPLICAÇÕES DO ESTUDO PARA AS PRÁTICAS DE SAÚDE

A literatura confirma que taxas de adesão à terapêutica oncológica oral com valores superiores a 80% têm repercussões diretas nos resultados positivos obtidos pelas diversas abordagens terapêuticas às doenças oncológicas e nos resultados em termos de diminuição dos custos para os sistemas de saúde.

A título exemplificativo, no estudo de Ganesan *et al.*, 2011, em 516 doentes com leucemia mieloide crónica sob imatinib, estimou-se que para os doentes não aderentes os eventos livre de doença foram de 59.8% quando comparados com os 76.7% dos doentes que tiveram interrupções da terapêutica. Já no estudo de Yood *et al.*, 2012, em 592 doentes sob dasatinib e nilotinib com leucemia mieloide crónica, foi investigado que doentes com um valor mais baixo de adesão à terapêutica tiveram mais internamentos e estes foram mais prolongados.

Como se pode constatar a adesão à terapêutica tem impacto significativo nos resultados em saúde. Deste modo a promoção da adesão contribui para a melhoria dos resultados em saúde e para a diminuição dos custos.

Embora os valores de adesão obtidos neste estudo estejam ligeiramente acima do limiar de referência para a adesão considerado na maioria dos estudos (80%), os resultados não deixam de ser preocupantes. Neste estudo pretendeu-se igualmente identificar algumas características dos indivíduos e da terapêutica associadas a comportamentos de não adesão. A identificação

destes fatores apoia o delineamento de intervenções efetivas para a melhoria da adesão.

7. 1 - ESTRATÉGIAS PARA PROMOVER A ADESÃO

A investigação e as ações para promover a adesão devem ser centradas nos doentes e nos seus cuidadores. Os fatores que interferem com a adesão à terapêutica centrada nos doentes e nos cuidadores, refletem o contexto familiar e social. Os motivos que por vezes não são importantes para os profissionais de saúde são muitas vezes determinantes para que os doentes cumpram o tratamento (Wu *et al.*, 2010). É importante ter uma posição de não culpabilização quando se identificam situações de não adesão e incentivar discussões abertas que identifiquem claramente as causas. A promoção da adesão depende da eficácia da comunicação entre a equipa de saúde e os doentes, especialmente no que diz respeito aos aspetos práticos da gestão de efeitos secundários, de outras comorbilidades e de fatores psicológicos.

Existem várias categorias de estratégias a serem trabalhadas para estimular a adesão terapêutica. A evidência mostra que as estratégias combinadas têm mais sucesso do que estratégias usadas de forma isolada.

As estratégias para estimular a adesão pode ser: estratégias para capacitar os doentes com ferramentas necessárias, como a educação, simplificação dos regimes terapêuticos, terapias custo efetivas e acesso a cuidados médicos e prescrições; estratégias de consequência que reforçam a adesão dando incentivos e estratégias de estimulação que se relacionam com a toma de uma dose e podem incluir: lembretes eletrónicos, pistas de ambiente, empacotamento especial em embalagens individuais.

Os doentes e cuidadores devem receber informação sobre os efeitos secundários dos fármacos, as doses, as horas de administração e a probabilidade de eventuais efeitos adversos e interações. Esta informação deve ser escrita e explicada através de um diálogo sobre as vantagens e desvantagens da adesão ao esquema terapêutico.

As estratégias a adotar devem ter em conta as preferências dos doentes, as crenças dos doentes sobre o tratamento retirando as dúvidas acerca da necessidade do tratamento e dos conceitos sobre os potenciais efeitos secundários. Este facto é particularmente importante nos doentes sob terapêutica de administração em ambulatório, em que a gestão da administração está descentralizada dos locais de prestação e dos profissionais de saúde.

A educação e a existência de uma boa relação entre o doente e o prestador de cuidados é especialmente importante no início do tratamento, mas como vimos pelos resultados deste estudo, é necessário que seja mantida ao longo do tempo de tratamento, para evitar uma tendência de diminuição da adesão.

Reconhecer os fatores específicos de cada doente é muito importante na gestão dos doentes em tratamento oral. Os profissionais de saúde envolvidos devem fazer uma história prévia do risco de não adesão dos doentes, da sua história de adesão a outras terapêuticas, da forma como se comportaram em outras visitas.

Alguns doentes podem ter medo de referir os efeitos secundários com receio que o seu tratamento seja interrompido ou que haja ajuste de doses. Os doentes devem ser encorajados a reportarem os efeitos secundários através de planos individualizados de educação, sabendo que esse reporte vai ser importante para se adequarem as doses individuais e que a adequação dessas doses não vai interferir na diminuição de eficácia das drogas nos seus efeitos anti tumorais. A inclusão de um membro da família nesta educação pode ser muito importante, nomeadamente no caso de doentes mais idosos.

As medidas a serem implementadas para uma administração de terapêutica oral de forma ativa e segura incluem: cuidadosa avaliação preliminar das possíveis barreiras físicas, genéticas, psíquicas ou socioeconómicas. Esta avaliação deve ser feita por uma equipa multidisciplinar que deve incluir farmacêutico e psico oncologista. A educação do doente deve ser feita por forma a capacitar o doente e os cuidadores a gerirem a terapêutica

oral, a melhorar a acessibilidade aos serviços de saúde e o desenvolvimento de cuidados de enfermagem em casa focados na gestão dos sintomas.

8 - CONCLUSÕES

A mudança de paradigma da quimioterapia endovenosa administrada em ambiente hospitalar (por profissionais e sob condições de segurança) para a administração da terapia oral feita em casa dos doentes (com maior comodidade para estes pela diminuição do número de visitas ao hospital e ausência de constrangimentos relacionados com a necessidade de um acesso venoso) implica outro tipo de problemas e um desafio acrescido do ponto de vista da adesão.

Os valores de adesão obtidos neste estudo demonstram a pertinência da análise e a necessidade de se intervir sobre os comportamentos de adesão de modo mais sistemático. No estudo, a média da taxa de adesão encontrada de 2012 a 2014 é superior a 80%, pelo que se conclui tratar-se de uma população aderente à terapêutica oral em oncologia. O valor da taxa de adesão de 79% em 2015 indica que os doentes estão a ficar menos aderentes o que se confirma quando se analisa a taxa de adesão dos mesmos sujeitos na comparação de 2013-2014 (90% vs 88%) e 2014-2015 (87% vs 81%).

A tendência decrescente nos valores das taxas de adesão devem levar as equipas multidisciplinares que acompanham os doentes oncológicos sob terapêutica oral a definirem e encontrarem novas estratégias de trabalho, educação e acompanhamento que promovam a adesão.

Em relação aos fatores explicativos da adesão não se encontram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de adesão entre géneros, idades e estado civil. No que diz respeito às taxas de adesão e aos diagnósticos encontram-se diferenças significativas, com valores inferiores de MPR do cancro do cólon em relação aos outros diagnósticos (mama, próstata, reto, pulmão, fígado e rim).

A responsabilidade pela medicação, gestão de efeitos secundários, cumprimento de horários está do lado dos doentes e familiares. Aos profissionais cabe capacitar os doentes de um conjunto de informação sobre o tratamento, características, duração, gestão de efeitos secundários, gestão de expectativas sobre eficácia do mesmo, sobre a importância da adesão para atingir os objetivos propostos, sobre como e quando devem recorrer aos centros oncológicos na gestão de situações mais complexas.

A educação dos doentes deve começar antes do início do tratamento oral e deve prolongar-se enquanto este durar com ações concretas, individualizadas com especial enfoque nos doentes com extremos de idade, doentes com comorbilidades associadas à utilização de polimedicação, doentes com deficiente apoio social, com baixos recursos económicos, doentes acompanhados por equipas de saúde generalistas sem competências específicas nas áreas da oncologia, doentes com história de uso de antidepressivos.

Torna-se importante referir que esta investigação deveria continuar no sentido de encontrar as possíveis relações existentes entre os valores das taxas de adesão relacionadas com as características sócioeconómicas dos doentes, o grau de instrução, a existência de outras comorbilidades do grupo de doentes estudado e ainda analisar o impacto das taxas de adesão nos resultados em saúde e no consumo de recursos em saúde.

Tendo em consideração os resultados em saúde e os recursos económicos envolvidas na terapêutica oncológica, deve ser dada mais importância à adesão à terapêutica quer ao nível da investigação quer no delineamento de estratégias efetivas de promoção da adesão que permitam a obtenção dos ganhos em saúde esperados no sistema de saúde.

9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRESON, Kimberly et al. – Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Journal Oncologic Pharmacy Practice*. 21 : 1 (2015) 19-25.

ATKINS, Louise; FALLOWFIELD, Lesley – Intentional and non-intentional non adherence to medication among breast cancer patients. *European Journal of Cancer*. 42 : 14 (2006) 2271-2276.

AYRES, Lorena et al. – Adherence and discontinuation of oral hormonal therapy in patients with hormone receptor positive breast cancer. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 36 : 1 (2014) 45-54.

BANNA, Giuseppe et al. – Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treatment Reviews*. 36 : 8 (2010) 595-605.

BARBOSA, Carla et al. – A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Preference and Adherence*. 6 (2012) 39-48.

BARILLET, Marie et al. – Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 80 : 6 (2015) 1289-1302.

BARRON, Thomas et al. – Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 109 : 5 (2007) 832-839.

BEDELL, Cindi – A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 7 : 6 Suppl. (2003) 5-9.

BHATTACHARYA, D. et al. – Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 18 : 3 (2012) 333-342.

BOURMAUD, Aurélie et al. – Adherence to oral anticancer chemotherapy: what influences patients over or non-adherence?: analysis of the OCTO study

through quantitative: qualitative methods. BMC Research Notes. 8 (2015) doi: 10.1186/s13104-015-1231-8.

BRITO, Cláudia; PORTELA, Margareth; VASCONCELLOS, Mauricio – Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. BMC Cancer. 14 (2014) DOI: 10.1186/1471-2407-14-397.

BURRELL, A. et al. – PHP46: Defining compliance/adherence and persistence: ISPOR Special Interest Working Group. Value in Health. 8 : 6 (2005) A194–A195.

CRAMER, Joyce et al. – Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value in Health. 11:1 (2008) 44-47.

DARKOW, Theodore et al. – Treatment interruption and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. Pharmacoeconomics. 25 : 6 (2007) 481-496.

DECKER, Veronica et al. – A pilot study of an automated voice response system and nursing intervention to monitor adherence to oral chemotherapy agents. Cancer Nursing 32 : 6 (2009) 20e-29e.

DE ALMEIDA, Maria et al – Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leucemia: a Brazilian single-center cohort. Acta Hematologica. 130 : 1 (2013) 16-22.

DEZENTJÉ, Vincent et al. – Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early stage breast cancer. Journal Clinical Oncology. 28 : 14 (2010) 2423-2429.

DIBONAVENTURA, Marco et al. – Patients preferences and treatment adherence among women diagnosed with metastatic breast cancer. American Health & Drug Benefits. 7 : 7 (2014) 386-396.

DICUS, Melissa et al. – Adherence to imatinib among patients attending Saskatchewan Cancer Agency Pharmacies. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 21 : 6 (2015) 403-408.

DULMEN, Sandra et al. – Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Services Research. 7 (2007) DOI: 10.1186/1472-6963-7-55.

FENERTY, Sarah et al. – The effect of reminder systems on patient's adherence to treatment. Patient Preference and Adherence. 6 (2012) 127-135.

FINK, Aliza et al. – Patients beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 22 : 16 (2004) 3309-3315.

FOULON, V.; SCHOFFSKI, P.; WOLTER, P. – Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. Acta Clinica Belgica. 66 : 2 (2011) 85-96.

GANESAN, Prasanth et al. – Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. Am Journal Hematology. 86 : 6 (2011) 471-474.

GEBBIA, Vittorio et al – Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. Expert Opinion on Drug Safety. 11 : 1 (2012) 49s-59s.

GRUNDMARK, Birgitta et al. – Anti-androgen prescribing patterns, patient treatment adherence and influencing factors; results from the nationwide PCBaSe Sweden. European Journal Clinic Pharmacology. 68 : 12 (2012) 1619-1630.

GRUNFELD, Elizabeth et al. – Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. Patients Education and Counseling. 59 : 1 (2005) 97-102.

GUERIN, Annie et al – A retrospective analysis of therapy adherence in imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib or dasatinib in a real-world setting. Current Medical Research & Opinion. 28 : 7 (2012) 1155-1162.

GUTH, Uwe et al. – Target and reality of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with invasive breast cancer. Breast Journal Cancer. 99 (2008) 428-433

GUTH, Uwe et al. – Compliance and persistence of endocrine adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 131 (2012) 491-499.

HAQUE, Reina et al. – Effectiveness of aromatase inhibitors and tamoxifen in reducing subsequent breast cancer. *Cancer Medicine*. 1 (2012) 318-327.

HASEGAWA, Kouhei et al. – Improvement of drug compliance and pharmaceutical care: types of drug and dosing regimens desired by patients. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 34 : 8 (2008) 800-804.

HERSHMAN, Dawn et al. – Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 126 : 2 (2011) 529-537.

HERSHMAN, Dawn et al. – Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8769 early stage breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 28 : 27 (2010) 4120-4128.

HUIART, Laetitia et al. – Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: is it time to rethink the way it is prescribed? *European Journal of Cancer*. 48 : 13 (2012) 1939-1946.

INFARMED – Monitorização mensal do consumo de medicamentos em meio hospitalar. [Em Linha]. Lisboa: Direção de Informação e Planeamento Estratégico. INFARMED, 2015. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZAÇÃO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/ANALISE_MERCADO_MEDICAMENTOS_CHNM/2015/Relat%F3rio_CHNM_Mar15_v3.pdf.

IUGA, Aurel; MCGUIRE, Maura – Adherence and health care costs. *Risk Management and Healthcare Policy*. 7 (2014) 35–44.

JIMMY, Beena; JOSE, Jimmy – Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Medical Journal*. 26 : 3 (2011) 155–159.

JUNIOR, Figueiredo; FORONES, Nora – Study on adherence to capecitabine among patients with colorectal cancer and metastatic breast cancer. *Arquivos de Gastroenterologia*. 51 : 3 (2014) 186-191.

KAHN, K.L. et al. – Patient centered experiences in breast cancer: predicting long term adherence to tamoxifen use. *Medical Care*. 45 : 5 (2007) 431-439.

KIMURA, Michio et al. – Oral anticancer drug medication adherence by outpatients. *Oncology Letters*. 8 (2014) 2318-2324.

KIRK, Margaret; HUDIS, Clifford – Insight into barriers against optimal adherence to oral hormonal therapy in women with breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 8 : 2 (2008) 155-161.

KISSANE, D. et al. – Communication skills training for oncology professionals. *Journal of Clinical Oncology*. 30 : 11 (2012) 1242-1247.

KOZMA, Chris et al. – Medication possession ratio: implications of using fixed and variable periods in assessing adherence with disease modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Preference and Adherence*. 7 (2013) 509-516.

LAND, Stephanie et al. – Cigarette smoking, fitness, and obesity as predictors of chemoprevention adherence among women in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Program (NSABP) Breast Cancer Prevention Trial. *Cancer Prevention Research*. 4 (2011) 1393-1400.

LIN, Jennifer; ZHANG, Shumin; MANSON, Joann – Predicting adherence to tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy and prevention. *Cancer Prevention Research*. 4 : 9 (2011) 1360-1365.

MARIN, David et al. – Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 28 : 14 (2010) 2381-2388.

MAURICE, Andrew et al. – Predicting compliance in a breast cancer prevention trial. *Breast Journal*. 12 (2006) 446-500.

MAYER, E. et al. – Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 117 : 3 (2009) 615-623.

McCOWAN, C et al. – Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *British Journal of Cancer*. 99 : 11 (2008) 1763-1768.

MURPHY, CC. et al. – Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 134 (2012) 459-478.

NEKHLYUDOV, Larissa et al – Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment*. 130 : 2 (2011) 681-689.

OAKLEY, Catherine; CROWE, M.; JOHNSON, J. – Introducing the United Kingdom Oncology Nursing Society's (UKONS) position statement on oral chemotherapy. *European Journal of Cancer Care*. 19 : Suppl. 1 (2010) 1-4.

OWUSU, Cynthia et al. – Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 26 : 4 (2008) 549-555.

PARTRIDGE, Ann et al. – Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907. *Journal of Clinical Oncology*. 24 : 14 (2010) 2418-2422.

PARTRIDGE, Ann et al. – Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 26 : 4 (2008) 556-562.

PARTRIDGE, Ann et al. – Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 21 : 4 (2003) 602-606.

PORDATA – Óbitos por algumas causas de morte (%) em Portugal. [Em linha]. Lisboa: Fundação Francisco manuel dos Santos, 2016. [Consult. 12.03.2016]. Disponível em [http://www.portada.pt/Portugal/%c3%93bitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](http://www.portada.pt/Portugal/%c3%93bitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758)

Portugal. MS. DGS - Doenças oncológicas em números 2013. Lisboa: Direção de Serviços de Informação e Análise. Direcção-Geral da Saúde, 2013.

ROEBUCK, M. et al. – Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Affairs*. 30 : 1 (2011) 91-99.

RUDDY, Kathryn; MAYER, Erica; PARTRIDGE, Ann – Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. 59 : 1 (2009) 56-66.

SABATÉ, Eduardo – Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.

SCHOTT, Sarah et al. – Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients: a survey study. *BMC Cancer*. 11 (2011) DOI: 10.1186/1471-2407-11-129.

SEDJO, Rebecca; DEVINE, Scott – Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 125 : 1 (2011) 191-200.

SPOELSTRA, Sandra; GIVEN, Charles – Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. *Seminars in Oncology Nursing*. 27 : 2 (2011) 116-132.

SPOELSTRA, Sandra et al. – An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. *Cancer Nursing*. 36 : 1 (2013) 18-28.

STEETER, Sonya et al. – Patient and plan characteristics affecting abandonment of oral oncolytic prescriptions. *Journal of Oncology Practice*. 7 : 3 (2011) 46s-51s

THEOFILOU, Paraskevi; PANAGIOTAKI, Helen – A literature review to investigate the link between psychosocial characteristics and treatment adherence in cancer patients. *Oncology Reviews*. 6 (2012) DOI: <http://dx.doi.org/10.4081/oncol.2012.e5>.

THIVAT, E. et al. – Adherence with oral oncologic treatment in cancer patients: interest of an adherence score of all dosing errors. *Oncology*. 84 (2013) 67-74.

THOMPSON, Alastair et al. – Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 125 : 1 (2011) 279-287.

WEAVER, Kathryn et al. – Adherence to adjuvant hormonal therapy and its relationship to breast cancer recurrence and survival among low-income women. *American Journal of Clinical Oncology*. 36 : 2 (2013) 181-187.

WIGERTZ, Annette et al. – Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 133 : 1 (2012) 367-373.

WOOD, Leslie – A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *European Journal of Oncology Nursing*. 16 : 4 (2012) 432-438.

WU, Eric et al. – Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Current Medical Research & Opinion*. 26 : 12 (2010) 61-69.

YOOD, Marianne et al. – Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Current Medical Research & Opinion*. 28 : 2 (2012) 213-219.

ZILLER, V. et al. – Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Annals Oncology*. 20 : 3 (2008) 431-436.

ZILLER, Volker et al. – Influence of a patient information program on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in breast cancer treatment: the COMPAS study. *BMC Cancer*. 13 (2013) DOI: 10.1186/1471-2407-13-407.

ANEXOS

Anexo I – Autorização da Comissão de Investigação Clínica do HBA para a realização do estudo

Anexo II – Tabela dos principais resultados dos estudos que usam os dados da prescrição para avaliar a adesão

Fonte: BARILLET, Marie et al. – Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 80 : 6 (2015) 1289-1302.

Autores (ano)	País	Tipo de cancro, órgão afectado, estadio	Tratamento	Definição de adesão/persistência	Características da amostra	Tempo para medir a adesão	Resultados da adesão
Partridge et al, 2003	EUA	mama	tamoxifeno	MPR> ou igual a 80%	2378	4 anos	77% a 1 ano; MPR médio: 87% a 1 ano; 68% a 2 anos; 61% a 3 anos; 50% a 4 anos
Darkow et al 2007	USA	leucemia mielóide crónica	imatinib	sem interrupção da terapêutica < ou igual a 30 dias	267	1 ano	69%; MPR médio: 77,7%
Barron 2007	Irlanda	mama	tamoxifeno	sem interrupção da terapêutica < ou igual a 180 dias	2816	3,5 anos	77,9% até 1 ano; 71,6% até 2 anos; 64,8% até 3,5 anos
Partridge 2008	EUA	mama	anastrozole	MPR> ou igual a 80%	1498	3 anos	81% a 1 ano; MPR médio: 88% a 1 ano; Doentes com 3 anos de follow-up: 78% a 1 ano; 72% a 2 anos; 68% a 3 anos
	EUA	mama	anastrozole	MPR> ou igual a 80%	1899		72% a 1 ano; MPR médio: 82% a 1 ano; Doentes com 3 anos de follow-up: 69% a 1 ano; 55% a 2 anos; 50% a 3 anos
	EUA	mama	anastrozole	MPR> ou igual a 80%	8994		78% a 1 ano; MPR médio: 86% a 1 ano; Doentes com 3 anos de follow-up: 74% a 1 ano; 62% a 2 anos; 60% a 3 anos
Owusu 2008	EUA	mama	tamoxifeno	sem interrupção da terapêutica < ou igual a 60 dias	961	5 anos	51%
Guth et al, 2008	Suíça	mama	tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano	não especificado na publicação	287	5 anos	89,20%
Hershman 2010	EUA	mama estadios I-III	tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano	MPR> ou igual a 80%	8769	4,5 anos	72%
				sem interrupção da terapêutica < ou igual a 180 dias			68%
Wu et al, 2010	EUA	leucemia mielóide crónica	Imatinib	MPR> ou igual a 85%	592	1 ano	59,1%
		leucemia mielóide crónica	dasatinib, nilotinib	não especificado na publicação	521	6 meses	MPR médio: 69% para dasatinib; 79% para nilotinib
Sedjo et al, 2011	EUA	mama	exemestano, anastrozol e letrozol	MPR> ou igual a 80%	13593	1 ano	77%
Streeter et al, 2011	EUA	todos	capecitabina, imatinib, sorafenib, lenalidomida, sunitinib, erlotinib, temozolamida, lapatinib	sem interrupção da terapêutica < ou igual a 90 dias	10508	não especificado na publicação	90%
Ganesan et al, 2011	Índia	leucemia mielóide crónica	imatinib	sem interrupção da terapêutica < ou igual a 1 semana	516	média de 38.9 meses	70,4%
Nekhlyudov et al, 2011	EUA	mama	tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano	sem interrupção da terapêutica < ou igual a 60 dias	1408	5 anos	79% a 1 ano; 70% a 2 anos; 62% a 3 anos; 53% a 4 anos; 27% a 5 anos
				sem interrupção da terapêutica < ou igual a 180 dias			85% a 1 ano; 78% a 2 anos; 71% a 3 anos; 62% a 4 anos; 29% a 5 anos
				MPR> ou igual a 80%			78,4% a 1 ano; 75,2% a 2 anos; 61,7% a 5 anos
Wigertz et al, 2012	Suécia	mama	tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano	MPR> ou igual a 80% e sem interrupção da terapêutica < ou igual a 180 dias	1741	3 anos	69%
				sem interrupção da terapêutica < ou igual a 180 dias			88%
				MPR > ou igual a 80%			80%
Yood et al, 2012	EUA	leucemia mielóide crónica	dasatinib, nilotinib	MPR > ou igual a 85%	2064	276 dias para dasatinib; 170 dias para nilotinib	calculados hazard ratios para fraca adesão de nilotinib vs dasatinib: 1,6 (1,0-2,4)
Guerin et al, 2012	EUA	leucemia mielóide crónica	dasatinib, nilotinib	não especificado na publicação	878	1 ano	73,9+-24,6 para dasatinib; 80+-24,6 para nilotinib
Grundmark et al, 2012	Suécia	próstata	bicalutamida	MPR > ou igual a 80%	1406	1 ano	60%
de Almeida et al, 2013	Brasil	leucemia mielóide crónica	inibidores da tirosina quinase	não especificado na publicação	137	média de 337 dias	MPR médio: 89% na baseline; 91% a 6 meses; 90% a 12 meses
Weaver et al, 2013	EUA	mama	tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano	MPR > ou igual a 80%	857	5 anos	63% a 1 ano; 62% a 2 anos; 60% a 3 anos; 55% a 4 anos; 46% a 5 anos
				sem interrupção da terapêutica < ou igual a 3 meses			82% a 1 ano

Anderson et al, 2015	Canadá	leucemia mieloide crônica	imatinib, dasatinib, nilotinib	MPR > ou igual a 80%	124	18 meses (> 6 meses)	MPR médio: 95% (intervalo entre quartis 83,0-107); MPR < para imatinib / (dasatinib ou nilotinib)
----------------------	--------	---------------------------	--------------------------------	----------------------	-----	----------------------	---

Anexo III – Resultados obtidos com MPR com valor fixo

Ano de 2012

Predominavam as neoplasias da próstata (30,6%) e da mama (26,9%).

Tabela 1 – Neoplasias

	Frequência	Porcentagem
Neoplasia maligna da próstata	33	30,6
Neoplasia maligna da mama	29	26,9
Outras	29	26,9
Neoplasia maligna do reto	17	15,7
Total	108	100,0

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram a Capecitabina (37,0%) e Bicalutamida (26,9%).

Tabela 2 – Fármacos

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida
Capecitabina	40	37,0	37,4
Bicalutamida	29	26,9	27,1
Outros	16	14,8	15,0
Tamoxifeno	11	10,2	10,3
Letrozol	11	10,2	10,3
Total	107	99,1	100,0
Omissos	1	,9	
Total	108	100,0	

O MPR variou entre um mínimo de,00 e um máximo de,74, com um a média de,19 (DP=,16).

Tabela 3 - MPR

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	108	,00	,74	,19	,16

Género e MPR

As mulheres apresentam valores de MPR mais elevados do que os homens, embora as diferenças não sejam estatisticamente significativas, Mann-Whitney = 1353,500, $p = ,569$.

Tabela 4 – Comparação por género

	Feminino		Masculino		MU
	Mean	SD	Mean	SD	
MPR	,20	,17	,18	,15	1353,500

Idade e MPR

O coeficiente de correlação de *Spearman* entre a idade e o MPR ($r_{sp} = -,272$) é estatisticamente significativo, negativo e muito fraco. Isso significa que à medida que aumenta a idade tende a diminuir o MPR.

Tabela 5 – Correlação MPR e idade

		MPR
IDADE	Correlation Coefficient	-,272**

Sig. (2-tailed)	,004
N	108

** $p \leq 0.01$

Diagnóstico e MPR

As diferenças no MPR em função do diagnóstico são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(3) = 10,919$, $p = ,012$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre as neoplasias do reto e próstata (,13 vs,21), neoplasias do reto e mama (,13 vs ,25), neoplasias da próstata e outras (,14 vs ,21) e neoplasias da mama e outras(,14 vs ,25).

Tabela 6 – Comparação por Diagnóstico

	Mama		Próstata		Recto		Outras		χ^2_{KW}
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
MPR	,25	,19	,21	,16	,13	,12	,14	,12	10,919*

* $p \leq 0.05$

Fármaco e MPR

As diferenças no MPR em função do fármaco são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 14,350$, $p = ,006$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre os fármacos Capecitabina e Bicalutamida (,13 vs,21), fármacos Capecitabina e Outros (,13 vs,22), e entre os fármacos Capecitabina e Letrozol (,21 vs,33).

Tabela 7 – Comparação por Fármacos

	Bicalutamida		Capecitabina		Letrozol		Tamoxifeno		Outros		χ^2_{KW}
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
MPR	,21	,17	,13	,12	,33	,23	,17	,13	,22	,16	14,350**

* $p \leq 0.05$

Estado civil e MPR

As diferenças no MPR em função do estado civil não são estatisticamente significativas, $\chi^2_{\text{KW}}(3) = 2,412$, $p = ,491$.

Tabela 8 – Comparação por Estado civil

	Solteiro		Casado		Divorciado		Viúvo		χ^2_{KW}
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
MPR	,23	,17	,18	,16	,29	,25	,17	,16	2,412

Ano de 2013

Predominavam as neoplasias da mama (44,1%) e da próstata (27,5%).

Tabela 9 – Neoplasias

	Frequência	Porcentagem
Neoplasia maligna da mama	138	44,1
Neoplasia maligna da próstata	86	27,5
Outras	37	11,8
Neoplasia maligna do reto	29	9,3
Neoplasia maligna do cólon	23	7,3
Total	313	100,0

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram o Letrozol (23,3%) e a Capecitabina (22,7%).

Tabela 10 – Fármacos

	Frequência	Porcentagem
Letrozol	73	23,3

Capecitabina	71	22,7
Bicalutamida	65	20,8
Tamoxifeno	56	17,9
Outros	48	15,3
Total	313	100,0

O MPR variou entre um mínimo de,01 e um máximo de 1,0, com uma média de,38 (DP=,29).

Tabela 11 - MPR

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	313	,01	1,00	,38	,29

Género e MPR

As mulheres apresentam valores de MPR mais elevados do que os homens (,42 vs,34), sendo as diferenças estatisticamente significativas, Mann-Whitney = 9917,500, $p = ,007$.

Tabela 12 – Comparação por género

	Feminino		Masculino		MU
	Mean	SD	Mean	SD	
MPR	,42	,30	,34	,28	9917,500**

** $p \leq 0.01$

Idade e MPR

O coeficiente de correlação de *Spearman* entre a idade e o MPR ($r_{sp} = -,245$) é estatisticamente significativo, negativo e muito fraco. Isso significa que à medida que aumenta a idade tende a diminuir o MPR.

Tabela 13 – Correlação MPR e idade

		MPR
Correlation Coefficient		-,245***
IDADE	Sig. (2-tailed)	,000
N		312

*** $p \leq 0.01$

Diagnóstico e MPR

As diferenças no MPR em função do diagnóstico são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 41,874$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre as neoplasias do reto e Mama (,14 vs,46), neoplasias do reto e próstata (,14 vs,28), neoplasias do reto e Outras (,14 vs,35) e neoplasias do Cólon e da Mama (,20 vs,308).

Tabela 14 – Comparação por Diagnóstico

	Média	DP	χ^2_{KW}
Neoplasia maligna da mama	,46	,30	41,874***
Neoplasia maligna da próstata	,38	,28	
Outras	,35	,27	
Neoplasia maligna do cólon	,20	,12	
Neoplasia maligna do reto	,14	,08	

*** $p \leq 0.001$

Fármaco e MPR

As diferenças no MPR em função do fármaco são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 52,239$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre os fármacos Capecitabina e os restantes (,17 vs,41,47,47 e,40).

Tabela 15 – Comparação por Fármacos

	Média	DP	χ^2_{KW}
--	-------	----	---------------

Tamoxifeno	,47	,30	
Letrozol	,47	,31	
Bicalutamida	,41	,28	52,239***
Outros	,40	,30	
Capecitabina	,17	,11	

*** $p \leq 0.001$

Estado civil e MPR

As diferenças no MPR em função do estado civil não são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(3) = 5,916$, $p = ,116$.

Tabela 16 – Comparação por Fármacos

	Solteiro		Casado		Divorciado		Viúvo		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	χ^2_{KW}
MPR	,51	,31	,40	,31	,27	,23	,33	,21	5,916

Ano de 2014

Predominavam as neoplasias da mama (46,0%) e da próstata (25,2%).

Tabela 17 – Neoplasias

	Frequência	Porcentagem
Neoplasia maligna da mama	201	46,0
Neoplasia maligna da próstata	110	25,2
Outras	40	9,2
Neoplasia maligna do Cólon	36	8,2
Neoplasia maligna do reto	32	7,3
Neoplasia maligna do pulmão	18	4,1
Total	437	100,0

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram o Letrozol (24,5%) e a Bicalutamida (22,2%).

Tabela 18 – Fármacos

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Letrozol	107	24,5	24,5
Bicalutamida	97	22,2	22,2
Capecitabina	84	19,2	19,3
Tamoxifeno	80	18,3	18,3
Outros	51	11,7	11,7
Erlotinib	17	3,9	3,9
Total	436	99,8	100,0
Omissos	1	,2	
Total	437	100,0	

O MPR variou entre um mínimo de,00 e um máximo de 1,0, com uma média de,33 (DP=,29).

Tabela 19 - MPR

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	437	,00	1,00	,43	,33

Género e MPR

As mulheres apresentam valores de MPR mais elevados do que os homens (,52 vs,31), sendo as diferenças estatisticamente significativas, Mann-Whitney = 15364,000, $p = ,001$.

Tabela 20 – Comparação por gênero

	Feminino		Masculino		MU
	Mean	SD	Mean	SD	
MPR	,52	,35	,31	,26	15364,000***

*** $p \leq 0.01$ **Idade e MPR**

O coeficiente de correlação de *Spearman* entre a idade e o MPR ($r_{sp} = -,257$) é estatisticamente significativo, negativo e muito fraco. Isso significa que à medida que aumenta a idade tende a diminuir o MPR.

Tabela 21 – Correlação MPR e idade

		MPR
Correlation Coefficient		-,257***
IDADE	Sig. (2-tailed)	,000
N		437

*** $p \leq 0.01$ **Diagnóstico e MPR**

As diferenças no MPR em função do diagnóstico são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 81,886$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre as neoplasias do reto e Mama (,16 vs,58), neoplasias do Cólon e Mama (,20 vs,58), neoplasias da Mama e Outras (,58 vs,34) e neoplasias da Próstata e da Mama (,35 vs,58).

Tabela 22 – Comparação por Diagnóstico

	Média	DP	χ^2_{KW}
Neoplasia maligna da mama	,58	,34	81,886***
Neoplasia maligna do pulmão	,40	,32	
Neoplasia maligna da próstata	,35	,28	
Outras	,34	,28	
Neoplasia maligna do Cólon	,20	,16	

Neoplasia maligna do reto	,16	,08
---------------------------	-----	-----

*** $p \leq 0.001$

Fármaco e MPR

As diferenças no MPR em função do fármaco são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 100,495$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre os fármacos Capecitabina e a Bicalutamida, Letrozol, Tamoxifeno e Outros (,17 vs,35,64,52,41), a Bicalutamida e Tamoxifeno e Letrozol (,35 vs,52 e,64) e o Letrozol e os outros (,64 vs,1).

Tabela 23 – Comparação por Fármacos

	Média	DP	χ^2_{KW}
Letrozol	,64	,33	
Tamoxifeno	,52	,34	
Erlotinib	,42	,32	
Bicalutamida	,35	,27	100,945***
Outros	,41	,30	
Capecitabina	,17	,10	

*** $p \leq 0.001$

Estado civil e MPR

As diferenças no MPR em função do estado civil não são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(3) = 1,948$, $p = ,583$.

Tabela 24 – Comparação por Estado civil

	Solteiro		Casado		Divorciado		Viúvo		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	χ^2_{KW}
MPR	,55	,35	,45	,33	,44	,36	,43	,30	1,948

Ano de 2015

Predominavam as neoplasias da mama (53,3%) e da próstata (25,2%).

Tabela 25 – Neoplasias

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Neoplasia maligna da mama	281	53,0	53,3
Neoplasia maligna da próstata	133	25,1	25,2
Outras	36	6,8	6,8
Neoplasia maligna do Cólon	33	6,2	6,3
Neoplasia maligna do reto	26	4,9	4,9
Neoplasia maligna do pulmão	18	3,4	3,4
Total	527	99,4	100,0
Omissos	3	,6	
Total	530	100,0	

Quanto aos fármacos, os mais utilizados foram o Letrozol (31,4%) e a Bicalutamida (23,6%).

Tabela 26 – Fármacos

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Letrozol	166	31,3	31,4
Bicalutamida	125	23,6	23,6
Tamoxifeno	93	17,5	17,6
Capecitabina	74	14,0	14,0
Outros	36	6,8	6,8
Erlotinib	18	3,4	3,4
Exemestano	17	3,2	3,2
Total	529	99,8	100,0
Omissos	1	,2	
Total	530	100,0	

O MPR variou entre um mínimo de,03 e um máximo de 1,0, com uma média de,46 (DP=,29).

Tabela 27 - MPR

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
MPR	437	,03	1,00	,46	,32

Género e MPR

As mulheres apresentam valores de MPR mais elevados do que os homens (,54 vs,34), sendo as diferenças estatisticamente significativas, Mann-Whitney = - 6,765, $p = ,001$.

Tabela 28 – Comparação por género

	Feminino		Masculino		MU
	Mean	SD	Mean	SD	
MPR	,54	,33	,34	,28	-6,765***

*** $p \leq 0.01$

Idade e MPR

O coeficiente de correlação de *Spearman* entre a idade e o MPR ($r_{sp} = -,150$) é estatisticamente significativo, negativo e muito fraco. Isso significa que à medida que aumenta a idade tende a diminuir o MPR.

Tabela 29 – Correlação MPR e idade

		MPR
Correlation Coefficient		-,150***
IDADE	Sig. (2-tailed)	,001
N		528

*** $p \leq 0.01$

Diagnóstico e MPR

As diferenças no MPR em função do diagnóstico são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 88,763$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre as neoplasias da Mama e as restantes (,57 vs,40,17,20,28 e,36). As diferenças entre as neoplasias da Próstata com as do reto e do Cólon também são significativas (,40 vs,17 e,20).

Tabela 30 – Comparação por Diagnóstico

	Média	DP	χ^2_{KW}
Neoplasia maligna da mama	,57	,31	88,763***
Neoplasia maligna da próstata	,40	,28	
Outras	,36	,31	
Neoplasia maligna do pulmão	,28	,26	
Neoplasia maligna do cólon	,20	,18	
Neoplasia maligna do reto	,17	,16	

*** $p \leq 0.001$

Fármaco e MPR

As diferenças no MPR em função do fármaco são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(4) = 113,702$, $p = ,001$. Os testes de comparação múltipla indicam-nos que as diferenças significativas se encontram entre os fármacos Capecitabina e os restantes (,17 vs,39,60,54,28 e,46), o Erlotinib e o Tamoxifeno e Letrozol (,28 vs,60 e,54) e entre a Bicalutamida e o Tamoxifeno e Letrozol (,39 vs,60 e,54).

Tabela 31 – Comparação por Fármacos

	Média	DP	χ^2_{KW}
Letrozol	,60	,31	113,702***
Tamoxifeno	,54	,32	
Bicalutamida	,39	,29	
Outros	,48	,31	
Exemestano	,46	,34	
Erlotinib	,28	,26	
Capecitabina	,17	,11	

$$*** p \leq 0.001$$

Estado civil e MPR

As diferenças no MPR em função do estado civil não são estatisticamente significativas, $\chi^2_{KW}(3) = 1,142$, $p = ,767$.

Tabela 32 – Comparação por Estado civil

	Solteiro		Casado		Divorciado		Viúvo		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	χ^2_{KW}
MPR	,56	,33	,50	,33	,50	,34	,52	,34	1,142

Comparação do MPR por anos

De 2012 para 2013 o MPR dos mesmos sujeitos aumentou significativamente ($,22$ vs $,61$), $Z = 5,083$, $p = ,001$

Tabela 33 – Comparação 2012 vs 2013

	2012		2013		
	Média	DP	Média	DP	Z
MPR	,22	,16	,61	,49	5,083***

$$*** p \leq 0.001$$

De 2013 para 2014 o MPR dos mesmos sujeitos aumentou significativamente ($,49$ vs $,65$), $Z = 5,380$, $p = ,001$.

Tabela 34 – Comparação 2013 vs 2013

	2013		2014		
	Média	DP	Média	DP	Z
MPR	,49	,33	,65	,33	5,380***

$$*** p \leq 0.001$$

De 2014 para 2015 o MPR dos mesmos sujeitos diminui ligeiramente (,56 vs,55), embora a diferença não seja estatisticamente significativa, $Z = -0,132$, $p = ,895$.

Tabela 35 – Comparação 2014 vs 2015

2014		2015		Z
Média	DP	Média	DP	
MPR	,56	,55	,35	-0,132

*** $p \leq 0.001$